

**Untersuchungen zum Vorkommen
von Serum Amyloid A
im Pferdeauge**

von Jessica Susanne Waldner

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

**Untersuchungen zum Vorkommen
von Serum Amyloid A
im Pferdeauge**

von Jessica Susanne Waldner
aus Würzburg

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie des Pferdes sowie für Gerichtliche
Tiermedizin

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Frau Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Rebecca Kenngott

Tag der Promotion: 29. Juli 2017

meiner Familie und Nik

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	11
II.	LITERATURÜBERSICHT	13
1.	Immunsystem.....	13
1.1.	Angeborene Immunität.....	13
1.1.1.	Akute-Phase-Reaktion.....	13
1.2.	Spezifische Immunität.....	15
1.3.	Blut-Augen-Schranke.....	16
1.4.	Immunprivileg des Auges	16
2.	Serum Amyloid A	17
2.1.	Formen und Expression.....	18
2.2.	Vorkommen und Werte	18
2.2.1.	Serum Amyloid A bei Augenerkrankungen.....	21
2.3.	Funktion	22
2.4.	Nachweismethoden	23
2.5.	Amyloidablagerungen	23
3.	Uveitis beim Pferd	24
3.1.	Equine Rezidivierende Uveitis.....	24
3.1.1.	Verlauf, Symptome und Formen	25
3.1.2.	Ätiologie und Pathogenese.....	28
3.1.3.	Leptospiren.....	30
3.1.4.	Leptospirennachweismethoden	32
3.1.5.	Diagnose und Therapie.....	34
3.2.	Tigerschecken Uveitis	35
4.	Glaukom.....	37
4.1.	Definition	37
4.2.	Ätiologie und Formen	38
4.3.	Symptome.....	39
4.4.	Therapie.....	40
III.	MATERIAL UND METHODEN	43
1.	Patientengut	43

2.	Befunderhebung	46
2.1.	Augenuntersuchung.....	46
2.2.	Einteilung der Pferdeaugen in Gruppen anhand von Anamnese und erhobenen Befunden.....	47
3.	Probengewinnung.....	54
3.1.	Kammerwasserproben	54
3.2.	Glaskörperproben	55
3.3.	Probenentnahme post mortem	56
3.4.	Serumproben	56
3.5.	Probenaufbewahrung.....	57
4.	Probenauswertung	57
4.1.	Probenfarbe	57
4.2.	Untersuchung auf Leptospiren	58
4.3.	Serum Amyloid A	58
5.	Statistische Auswertung.....	59
IV.	ERGEBNISSE	61
1.	Deskriptive Statistik.....	61
1.1.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim augengesunden Pferd	61
1.2.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim augenkranken Pferd	61
1.3.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Erkrankungen des inneren Auges.....	62
1.4.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Equiner Rezidivierender Uveitis (ERU).....	62
1.5.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim Glaukom.....	63
1.6.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei ERU und Glaukom.....	63
1.7.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Tigerschecken-Uveitis	64
1.8.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Augen mit Verdacht auf ERU..	64
1.9.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei sonstigen Augenerkrankungen	65
1.10.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei verschiedenen Augenerkrankungen (Übersicht)	66
1.11.	Serum Amyloid A - Gehalt in Kammerwasser- und Glaskörperproben die	

	aus dem gleichen Auge stammen	68
1.12.	Serum Amyloid A - Gehalt im Serum bei verschiedenen Augenerkrankungen	69
2.	Explorative Statistik.....	70
2.1.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit vom Geschlecht.	70
2.2.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt im gesunden und im erkrankten Auge	71
2.2.1.	Vergleich der intraokularen Serum Amyloid A - Konzentration von gesunden und erkrankten Augen im Allgemeinen	71
2.2.2.	Vergleich des intraokularen Serum Amyloid A - Gehaltes von gesunden Augen mit dem Serum Amyloid A - Gehalt bei verschiedenen Erkrankungen	72
2.3.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit vom Entzündungszustand zum Zeitpunkt der Probennahme	74
2.4.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit des Zeitraumes von Entzündungsschub bis zur Probenentnahme	76
2.5.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper	77
2.6.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von der Probenfarbe und der ophthalmoskopisch sichtbaren Glaskörpertrübung ..	78
2.7.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt von Kammerwasser und Glaskörper im Vergleich	81
2.8.	Serum Amyloid A - Gehalt im Auge in Relation zum Serum Amyloid A - Gehalt im Serum.....	81
2.9.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Equiner Rezidivierender Uveitis (ERU).....	82
2.9.1.	Intraokularer Serum Amyloid A-Gehalt von Kammerwasser und Glaskörper im Vergleich bei ERU	84
2.9.2.	Serum Amyloid A - Cut - Off Wert für ERU.....	85
2.10.	Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von den Leptospirennachweismethoden	86
2.10.1.	MAR.....	86
2.10.2.	Zusammenhang von der MAR - Titerhöhe und dem Serum Amyloid A -	

	Gehalt der Probe.....	89
2.10.3.	ELISA.....	90
2.10.4.	PCR	92
2.11.	Zusammenhang zwischen dem SAA - Gehalt im Glaskörper zum Zeitpunkt der Vitrektomie und einem nachfolgend entstandenem Glaukom	94
3.	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	96
3.1.	Allgemein	96
3.2.	ERU	97
3.3.	Glaukom	97
V.	DISKUSSION	98
1.	Serum Amyloid A im Auge – Allgemein	98
1.1.	Serum Amyloid A - Werte verschiedener Vorstellungsgründe	98
1.2.	Entzündungszustand und Abstand zur letzten Entzündung	99
1.3.	Zusammenhang von Serum Amyloid A – Gehalt im Serum und in intraokularen Flüssigkeiten	100
2.	Serum Amyloid A - Gehalt im Auge bei verschiedenen Erkrankungen.	103
2.1.	Equine Rezidivierende Uveitis (ERU)	103
2.1.1.	Serum Amyloid A und Leptospiren	103
2.1.2.	Serum Amyloid A Cut-Off Wert für ERU	105
2.2.	Amyloidablagerungen	106
2.3.	Serum Amyloid A als prognostischer Marker für eine Glaukomerkrankung nach ERU	108
2.4.	Aussicht	110
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	111
VII.	SUMMARY	114
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	117
IX.	TABELLENVERZEICHNIS	137
X.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	140
XI.	ANHANG	143

XII.	DANKSAGUNG	144
-------------	-------------------------	------------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AH	aqueous humor
APP	Akute Phase Protein
APR	Akute Phase Reaktion
bzw.	beziehungsweise
CsA	Ciclosporin A
ELA	Equines Leukozytenantigen
ELISA	enzyme-linked Immunosorbent assay
ERU	Equine Rezidivierende Uveitis
ggr.	geringgradig
GK	Glaskörper
HDL	high density lipoprotein
hgr.	hochgradig
IL	Interleukin
INF	Interferon
IOD	intraokulärer Druck
IRBP	Interphotorezeptor Retinoid-bindendes Protein
KW	Kammerwasser
MAR	Microagglutinationsreaktion
mgr.	mittelgradig
MHC-Komplex	Major Histocompatibility Complex
mm	Milimeter
mmHg	Milimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
N.	Nervus
NSAID	nicht-steroidales Antiphlogistikum
OD	Oculus dexter
OS	Oculus sinister
p	Wahrscheinlichkeit
PCR	polymerase chain reaction
post OP	nach der Operation
SAA	Serum Amyloid A
sog.	so genanntes
TM	trabekuläres Maschenwerk
TNF	Tumornekrosefaktor
VB	vitreous body
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Serum Amyloid A gehört zur Gruppe der „Akute-Phase-Proteine“ und gilt im Serum als äußerst sensibler Entzündungsmarker beim Pferd (NUNOKAWA et al., 1993). Aufgrund seines deutlichen Anstieges, und des eng mit dem Entzündungsstatus korrelierenden Plasmagehaltes, kann es zur Diagnose bzw. zur Verlaufskontrolle entzündlicher Erkrankungen bei equinen Patienten herangezogen werden (PEPYS et al., 1989; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; PETERSEN et al., 2004; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007). Das Protein wird größtenteils in der Leber produziert (HUSBY et al., 1994), jedoch konnte mittlerweile auch eine Synthese in einigen extrahepatischen Geweben nachgewiesen werden (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; MCDONALD et al., 2001; JACOBSEN et al., 2006b; CHRISTOFFERSEN et al., 2010; BERG et al., 2011). Untersuchungen von Flüssigkeiten aus dem Pferdeauge finden sich bis heute nicht in der Literatur.

In Deutschland leiden nach einer Studie von SZEMES u. GERHARDS (2000) 8 % der Pferdepopulation an einer Uveitis. Die deletären Auswirkungen dieser meist schmerzhaften Krankheit sind noch immer Hauptgrund für eine Erblindung beim Pferd und sie gehen meist mit einer hohen wirtschaftlichen Belastung für den Tierhalter einher (SCHWINK, 1992; SPIESS, 1997; GERHARDS und WOLLANKE, 2001; GILGER und DEEG, 2011). Nicht selten folgt auf das Uveitisgeschehen die Entwicklung eines sekundären Glaukoms am selben Auge (CULLEN und GRAHN, 2000; BROOKS, 2002; UTTER und BROOKS, 2011).

Über das Vorkommen von Serum Amyloid A im Zuge equiner Augenerkrankungen existieren bisher nur sehr wenige Informationen. Allerdings wurden in histologischen Untersuchungen von chronisch an Equiner Rezidivierender Uveitis bzw. an Glaukom erkrankten Pferdeaugen, intraokulare Ablagerungen von Amyloid A, einem Abbauprodukt von Serum Amyloid A, nachgewiesen (CIELEWICZ, 2014; OSTEVIK et al., 2014). Somit liegt die Vermutung nahe, dass Serum Amyloid A im Rahmen einer bei Uveitis ablaufenden Akute-Phase-Reaktion freigesetzt wird und sich im Anschluss zu Amyloid A umgebaut im Auge ablagert.

Um die Beteiligung von Serum Amyloid A an entzündlichen Geschehen im Auge zu untersuchen, sollten im Rahmen der vorliegenden Studie intraokulare Proben auf das Vorkommen von SAA untersucht werden. Hierzu wurde die Konzentration des

Proteins in Kammerwasser- und Glaskörperproben bzw. Serumproben gesunder und augenkranker Pferde bestimmt. Besonderer Augenmerk sollte auf das Vorkommen von SAA in an Equiner Rezidivierender Uveitis und an Glaukom erkrankten Augen gerichtet werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Immunsystem

Der Körper schützt sich mit Hilfe der angeborenen sowie der erworbenen Immunantwort gegen eindringende Erreger.

1.1. Angeborene Immunität

Die **angeborene** oder **unspezifische Immunität** setzt sich zusammen aus mechanischen bzw. physiologischen Barrieren, sowie zellulären und humoralen Abwehrmechanismen. Wegen der etwas langsameren Antikörperproduktion der Lymphozyten stellt sie stets die erste Verteidigungslinie gegen eindringende Pathogene dar.

Zu den *physiologischen Hindernissen* gehören unter anderem die Haut, Schleimhäute und diverse Körpersekrete wie z. B. Tränenflüssigkeit, Speichel und Magensäure. Makrophagen, Granulozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen stellen die *zelluläre Abwehr* dar, sie sind für die Phagozytose der Antigene verantwortlich, außerdem können sie durch Ausschüttung von Zytokinen Einfluss auf die Immunreaktion nehmen und ggf. weitere Abwehrzellen anlocken. Das Komplementsystem sowie die Interleukine gehören zu den in Blut- und Gewebsflüssigkeiten *gelösten Bestandteilen* der angeborenen Immunabwehr (MURPHY et al., 2008).

1.1.1. Akute-Phase-Reaktion

Eine weitere Komponente der angeborenen Immunität, die als direkte Folge von Gewebszerstörung (durch Trauma, Infektion, chirurgischer Eingriff, Tumor) in Aktion tritt, ist die **Akute-Phase-Reaktion (APR)**. Ihre Aufgabe ist es, durch unspezifische Abwehrmaßnahmen (u.a. Fieber, erhöhte Gefäßpermeabilität, Leukozytose) eine weitere Zerstörung von Gewebe zu verhindern, eindringende Organismen zu eliminieren und Reparaturprozesse anzuregen (BAUMANN und GAULDIE, 1994; SUFFREDINI et al., 1999).

Die durch aktivierte Monozyten und Makrophagen ausgeschütteten Zytokine TNF- α , IL-1 und IL-6, sowie diverse Wachstumsfaktoren und Kortikosteroide, beeinflussen während einer akuten Entzündungssituation die hepatozytäre Produktion der sog. **Akute-Phase-Proteine (APP)** und regulieren deren Sekretion

ins Blut. Die APPs vermögen Entzündungsprozesse sowohl zu beschleunigen als auch zu unterdrücken, als Transportproteine zu fungieren und die Gewebeheilung zu unterstützen (SUFFREDINI et al., 1999; MURPHY et al., 2008).

Je nach Reaktion der Proteine während einer APR, spricht einem Anstieg oder einem Abfall ihrer Plasmakonzentration, unterscheidet man zwischen positiven und negativen APPs. Die positiven APPs lassen sich weiter in *major APPs* (kaum messbare Plasmalevel bei gesunden Individuen, 10 bis 1000-facher Anstieg bei Entzündung) und *minor und moderate APPs* (im gesunden Zustand bereits vorhanden, lediglich 1-10-facher Anstieg bei APR) unterteilen (JACOBSEN und ANDERSEN, 2007).

Tab. II-1: Einige Akute-Phase-Proteine beim Pferd und Ihre Funktion (nach Suffredini 1999, Jacobsen 2007)

Major	
Serum Amyloid A	Leukozytenaktivierung, Chemotaxis, Phagozytose
Moderate und minor	
C-reaktives Protein	Opsonin, Komplementaktivierung, Immunmodulation
Haptoglobin	Hämoglobin-Abbau
Ceruloplasmin	Kupfertransportprotein
Prothrombin, Fibrinogen	Gerinnungsbildung
α 1-acid glycoprotein	Transportprotein, Steroidbindung
Negativ	
Albumin	Transportprotein

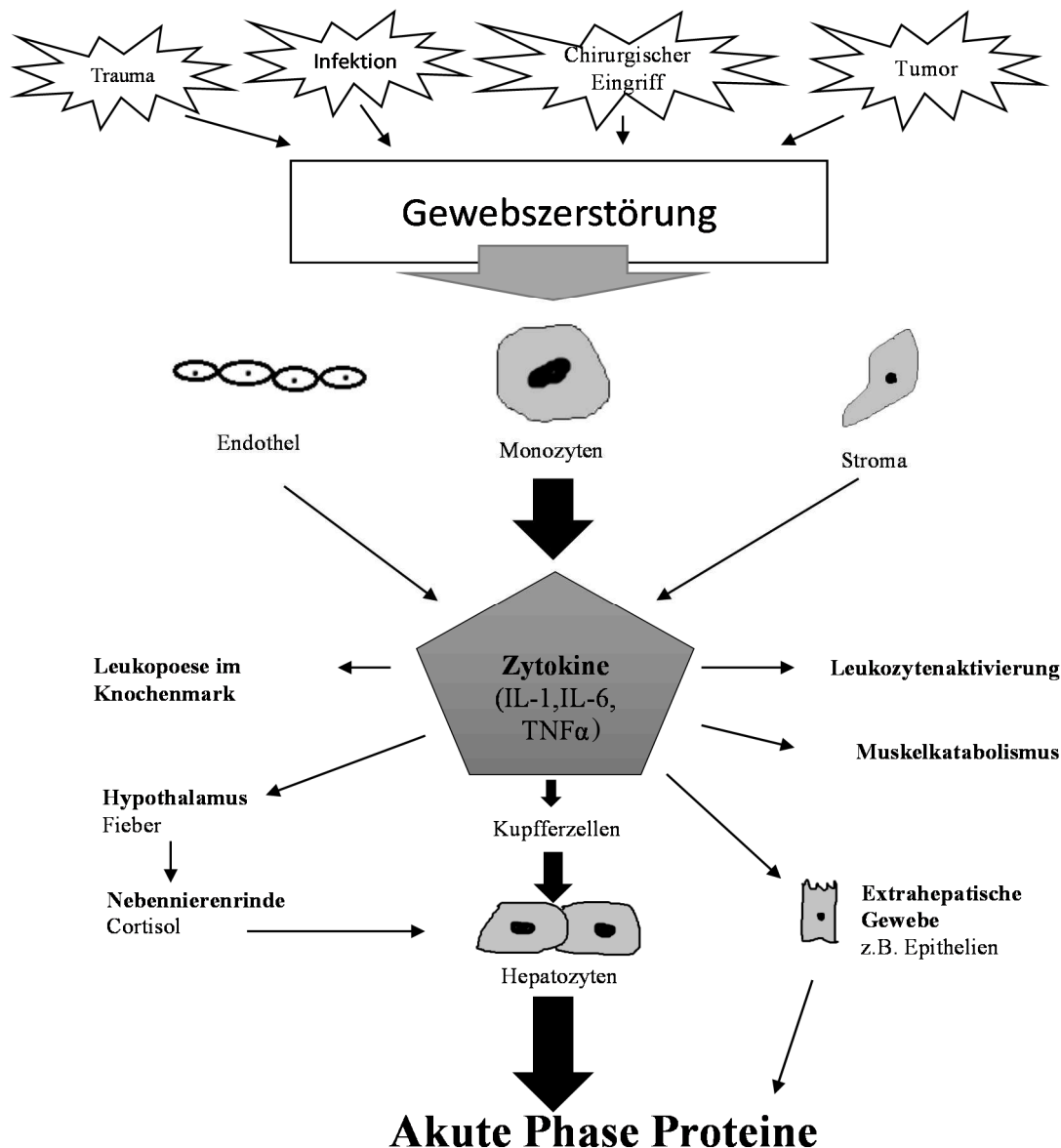


Abb. II-1: Ablauf einer Akute-Phase-Reaktion (modifiziert nach Jacobsen 2007)

1.2. Spezifische Immunität

Die spezifische Immunität wird gebildet durch T- und B-Lymphozyten sowie humoral zirkulierende Antikörper. Die T-Lymphozyten erkennen mittels ihres T-Zell-Rezeptors spezifische Antigene nach dem Schlüssel-Schloss Prinzip. Voraussetzung dafür ist, dass die Antigene von MHC-Komplexen der befallenen körpereigenen Zelle präsentiert werden; zytotoxische T-Zellen (CD8+) erkennen das körperfremde Protein und zerstören die Zelle. Durch diesen Prozess werden weitere T-Helferzellen aktiviert, die u.a. eine Reifung der B-Lymphozyten zu antikörperproduzierenden Plasmazellen bzw. Gedächtniszellen bewirken. Die

antigenspezifischen Antikörper bilden einen Komplex mit dem Antigen, inaktivieren dieses und markieren es zur Phagozytose (MURPHY et al., 2008).

1.3. Blut-Augen-Schranke

Die Blut-Augen-Schranke bildet die Grenze zwischen zirkulierendem Blut und den immunprivilegierten inneren Augenstrukturen. Ihre Aufgabe ist es das Eindringen von humoralen und zellulären Entzündungsmediatoren in das Augeninnere zu verhindern (GRISANTI, 1998; GILGER und DEEG, 2011; COCA-PRADOS, 2014).

Die Barriere setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: der **Blut-Kammerwasser-Schranke**, die durch die tight-junctions des nicht pigmentierten Ziliarkörperepithels und des uvealen Gefäßendothels gebildet wird. Und der **Blut-Retina-Schranke (BRS)**, die wiederum in eine äußere und eine innere Schicht eingeteilt wird. Die *äußere Schicht* der BRS besteht aus den tight-junctions des retinalen Pigmentepithels und fenestrierten Choriokapillaren. Die *innere Schicht* befindet sich in der Ganglionnervenzellschicht der Neuroretina und wird gebildet durch tight-junctions des retinalen Gefäßendothels (COCA-PRADOS, 2014; GUM und MACKAY, 2014).

Eine Diffusion löslicher Stoffe zwischen Kammerwasser und Glaskörperflüssigkeit ist möglich, hier besteht laut GUM und MACKAY (2014) keine Abgrenzung. Durch entzündliche oder traumatische Vorgänge kann die Blut-Augen-Schranke so stark beschädigt werden, dass sie durchlässig für Blutbestandteile und Zellen wird, so dass diese ungehindert in das Augeninnere gelangen können. Folge ist eine Eintrübung der flüssigen intraokularen Medien, sowie Abwehrreaktionen gegenüber bisher vom Immunsystem abgeschotteter, wirtseigener und fremder Antigene (WOLLANKE, 2002; GILGER und DEEG, 2011).

1.4. Immunprivileg des Auges

Im Zuge der Evolution ging die Fähigkeit zur Regeneration von neuronalem Gewebe, unter anderem des Auges, bei Säugetieren verloren. Um die überlebenswichtigen intraokularen Strukturen vor einer Zerstörung durch eine immunmedierte Entzündungsantwort zu bewahren, entwickelte sich ein immunregulatorischer Mechanismus der als Immunprivileg des Auges bezeichnet wird (GRISANTI, 1998; STREILEIN et al., 2004).

Das Prinzip des Immunprivilegs basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Mechanismen, in deren Konsequenz histoinkompatibles (Fremd-) Gewebe über lange Zeit an bestimmten Orten des Körpers überleben kann: (a) Die **Blut-Augen-Schranke** und das Fehlen eines lymphatischen Abflusses verhindern einen ungehinderten Ein- bzw. Austritt von Zellen und größeren Molekülen in das Auge hinein bzw. aus dem Auge heraus. (b) Mittels zellulärer und löslicher Faktoren wird ein **immunsuppressives intraokulares Milieu** aufrechterhalten, um die Aktivität immunkompetenter Zellen zu hemmen. (c) Das Auge greift durch **ACAID** (Anterior-Chamber-Associated-Immuno-Deviation = Vorderkammer-assoziierte abweichende Immunantwort) aktiv regulierend in die systemische Immunantwort ein, um eine Eliminierung der Antigene ohne begleitende immunmedierte Entzündungsreaktion zu erreichen (STREILEIN et al., 2002; ZHOU und CASPI, 2010).

Zu den immunprivilegierten Orten im Auge zählen das Hornhautstroma, die vordere Augenkammer, die Linse, der Glaskörper sowie der subretinale Raum. Weitere immunprivilegierte Gewebe des Körpers sind das Großhirn, endokrine Organe (Schilddrüse, Ovarien, Testes, Nebenniere), Haarfollikel, Knorpelgewebe, die fetoplazentare-Einheit und die Leber (GRISANTI, 1998; STREILEIN, 1999).

2. Serum Amyloid A

Serum Amyloid A ist das sensitivste Akute-Phase-Protein beim Pferd (NUNOKAWA et al., 1993). Es zirkuliert als Apolipoprotein im Komplex mit dem high-density-lipoprotein (HDL3) (HUSEBEKK et al., 1986), und ist einerseits charakterisiert durch einen schnellen Anstieg der Serumkonzentration in Folge eines Entzündungsreizes, sowie einer schnellen Normalisierung der Werte nach Wegfallen des Stimulus (PETERSEN et al., 2004).

Im Serum gesunder Pferde ist es nur in sehr geringen Dosen zu finden (PEPYS et al., 1989; HULTÉN et al., 1999b). Nach Infektionen, Entzündungen oder Gewebstraumata kann es jedoch auf das 10-fache, oft sogar aber 100- bis 1000-fache des Ausgangswertes ansteigen, und ist somit das bisher einzige beim Pferd nachgewiesene *major Akute-Phase-Protein* (PEPYS und BALTZ, 1983; SLETTEN et al., 1989; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007).

2.1. Formen und Expression

Das equine Serumamyloid A Protein weist ein Molekulargewicht von ca. 9 – 11 Kilodalton auf (HUSEBEKK et al., 1986; NUNOKAWA et al., 1993), die aus 110 Aminosäureresten bestehende Sequenz des Proteins wurde 1989 von SLETTEN et al. veröffentlicht.

Anhand ihrer Reaktion auf einen Entzündungsstimulus können die SAA-Proteine in zwei Fraktionen eingeteilt werden, das *akute-phase SAA* (A-SAA), welches bei Entzündungen rapide und deutlich ansteigt, sowie das *constitutive SAA* (C-SAA), das bisher nur beim Mensch und der Maus nachgewiesen wurde und während der Akute-Phase-Reaktion nur eine allenfalls geringgradige Erhöhung erfährt (UHLAR und WHITEHEAD, 1999).

HULTÉN et. al (1997) wiesen 3 verschiedene Isoformen des heterogenen Proteins beim Pferd nach, deren Isoelektrischen Punkte (pI) bei 8,0 ; 9,0 und 9,7 liegen. Bei allen dieser Isoformen handelt es sich um A-SAAs.

Während die Isoformen SAA1 und SAA2 größtenteils von der Leber synthetisiert werden, wird SAA3 auch von extrahepatischen Geweben exprimiert (HUSBY et al., 1994). Beim Pferd konnte bisher eine extrahepatische Produktion von SAA3 in Milchdrüse, Uterus und Gelenken nachgewiesen werden. SAA-Proteine waren zudem im normalen Kolostrum und in Synovia von Gelenken mit experimentell ausgelöster aseptischer, sowie pathologisch aufgetretener septischer Arthritis, zu finden (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; MCDONALD et al., 2001; JACOBSEN et al., 2006c; JACOBSEN et al., 2006b; CHRISTOFFERSEN et al., 2010). BERG et al. (2011) wiesen zudem eine moderate Expression von SAA mRNA in Lungen-, Pankreas-, Thymus- und Schilddrüsengewebe gesunder Pferde nach. Da einige dieser Gewebe mit der Außenwelt in Kontakt stehen, besteht die Vermutung, dass SAA eine Rolle in der angeborenen Abwehr gegen eindringende Keime spielt (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; BERG et al., 2011).

2.2. Vorkommen und Werte

Beim gesunden Pferd liegt die Plasmakonzentration von Serum Amyloid A zwischen < 0,5 – 20 mg/l (NUNOKAWA et al., 1993; HULTÉN et al., 1999a; STONEHAM et al., 2001; JACOBSEN et al., 2006a). NUNOKAWA et. al (1993) ermittelten für das adulte Pferd (≥ 18 Monate) einen physiologischen Serumwert von $21.53 \pm 9.81 \mu\text{g/ml}$, für Fohlen (≤ 12 Monate) $19.37 \pm 9.4181 \mu\text{g/ml}$.

Geschlechtsunterschiede konnten nicht festgestellt werden, jedoch wiesen gesunde trächtige Stuten in den letzten 4 Monaten vor der Geburt geringgradige, aber statistisch signifikante Schwankungen (zwischen 16,6 und 23,6 mg/l) im Plasmagehalt auf. Post partum stieg der SAA-Gehalt moderat an, erreichte aber innerhalb eines Monats wieder Normalwerte.

Nach einem Gewebstrauma (z. B. durch Infektion, Entzündung, chirurgischen Eingriff, Neoplasie) steigt die SAA-Plasmakonzentration innerhalb einiger Stunden, wobei die höchsten Werte etwa 2 Tage (36-48h) nach dem initialen Entzündungsreiz gemessen werden können (PEPYS et al., 1989; NUNOKAWA et al., 1993; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007). Als sog. major Akute-Phase-Protein ist SAA durch einen 10- bis sogar 1000-fachen Anstieg des Plasmalevels während einer Entzündungsreaktion charakterisiert (PEPYS und BALTZ, 1983; SLETTEN et al., 1989; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007). Die Transkription von SAA wird durch die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF α induziert, zusätzlich begünstigt wird dieser Vorgang von einem erhöhten Glukokortikoidspiegel (UHLAR und WHITEHEAD, 1999).

Die Plasmahalbwertszeit von SAA ist äußerst kurz, bei Labornagern wurden Werte von 30 Minuten – 2 Stunden nachgewiesen. Folglich sinken die Plasmawerte rasch nachdem die Synthese eingestellt wird (HOFFMAN und BENDITT, 1983; UHLAR und WHITEHEAD, 1999). Innerhalb von 6 – 15 Tagen nach Erlöschen des Entzündungsreizes konnte ein Absinken der Plasmawerte auf Referenzniveau, analog zum Abklingen der klinischen Symptome, beobachtet werden (HULTÉN et al., 1999b; JACOBSEN et al., 2006a).

Der Abbau des Proteins erfolgt in der Leber (BAUSSERMAN et al., 1987), läuft jedoch gerade eine Akute-Phase-Reaktion ab, sinkt die Abbaukapazität der Leber für SAA um 14 % bis 31 % , um größere Mengen an zirkulierendem A-SAA zu gewährleisten (GOLLAHER und BAUSSERMAN, 1990).

Besonders hohe Werte können vor allem im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen beobachtet werden, und ein rasches Absinken der Werte in Konsequenz einer effektiven antibiotischen Therapie wird vermutet (PEPYS et al., 1989; CHAVATTE et al., 1992; STONEHAM et al., 2001; JACOBSEN et al., 2006b; LUDWIG et al., 2016). Zudem scheint sich das Protein zur Überwachung von Seuchenausbrüchen zu eignen, denn bei Pferden die zwar Kontakt mit

Infektionskrankheiten wie Druse oder Herpes hatten, jedoch nicht daran erkrankten, waren keine erhöhten SAA-Werte nachweisbar (PEPYS et al., 1989).

SAA kann also zum einen in der Infektionsdiagnostik, zum anderen durch wiederholte Messungen als Therapiekontrolle und letztlich zur Feststellung der Genesung (z. B. für die Rückkehr zum Training) Anwendung finden. Jedoch ist zu beachten, dass die für die intrahepatische SAA-Produktion verantwortlichen Zytokine vom jeweiligen betroffenen Gewebe unabhängig der zugrunde liegenden Ätiologie sezerniert werden, und somit keine direkten Rückschlüsse auf den Auslöser möglich sind (JACOBSEN und ANDERSEN, 2007). Hooijberg et al. (2014) wiesen signifikant höhere SAA-Werte bei systemischer Entzündung im Vergleich zu lokaler Entzündung nach. Eine einmalige SAA-Bestimmung kann das Vorliegen einer Entzündung sehr sicher bestätigen, jedoch keine Aussage über die Dauer oder den Schweregrad der Entzündung liefern

Tab. II-2: Krankheiten bzw. Krankheitsstadien mit erhöhten Serum Amyloid A-Werten beim Pferd

Krankheitsbild	Beschreibung	Referenzen
Bakterielle Infektionen	Rhodococcus equi Pneumonie	(Chavatte et al. 1992; Hultén & Demmers 2002)
	Druse	(Pepys et al. 1989)
	Sepsis beim Fohlen	(Chavatte et al. 1992; Stoneham et al. 2001; Hultén & Demmers 2002)
	Abszesse beim Fohlen	(Stoneham et al. 2001)
Virale Infektionen	Equine Influenza Virus Infektion	(Hultén, Tulamo, et al. 1999; Hultén, Sandgren, et al. 1999)
	Equine Herpesvirus-1 Infektion bei Fohlen und adulten Pferden	(Pepys et al. 1989; Chavatte et al. 1992; Hultén & Demmers 2002)
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe und Enteritis beim Fohlen	(Nunokawa et al. 1993)
	Kolik	(Nunokawa et al. 1993; Vandenplas et al. 2005; Westerman et al. 2016)
Erkrankungen der Gelenke	Experimentell ausgelöste Arthritis	(Hultén, Tulamo, et al. 1999; Hultén & Demmers 2002; Jacobsen, Niewold, et al. 2006; Jacobsen, Thomsen, et al. 2006, Ludwig et al. 2016)
	Natürlich aufgetretene infektiöse Arthritis	(Pepys et al. 1989; Jacobsen, Kjelgaard-Hansen, et al. 2006)
Chirurgische Eingriffe	Kastration	(Nunokawa et al. 1993; Hultén, Tulamo, et al. 1999; Jacobsen et al. 2005)
	Laparotomie	(Nunokawa et al. 1993; Daniel et al. 2015)
	elektive und nicht-elektive Eingriffe	(Pollock et al. 2005)
Erkrankungen des Reproduktionstraktes	Septischer Abort	(Husebekk et al. 1986)
	Geburt	(Nunokawa et al. 1993; Coutinho da Silva et al. 2011)
	Experimentell ausgelöste Endometritis	(Christoffersen et al. 2010)

2.2.1. Serum Amyloid A bei Augenerkrankungen

In Ihren Untersuchungen von humanen Glaukomaugen wiesen WANG et. al (2008) beim Glaukompatienten eine signifikant höhere Expression von SAA mRNA in Zellen des trabekulären Maschenwerks (TM) im Vergleich zu gesunden Augen nach. Der Gehalt des SAA-Proteins an sich war im Gewebe des TMs der am Glaukom erkrankten Augen ebenfalls deutlich höher, die SAA-Konzentration im Serum unterschied sich nicht signifikant unter den Augen- und Kontrollpatienten. Die Autoren fanden ebenfalls heraus, dass SAA zu einer Aufregulation von IL-8 in den Zellen des TM führt, und sie beobachteten einen deutlichen Anstieg des intraokularen Drucks (IOD) in experimentell mit einem SAA-haltigem Medium perfundierten humanen Augen. Da die perfundierten Gewebe keine morphologischen Veränderungen aufwiesen, vermuteten WANG et al. (2008), dass der erhöhte IOD nicht alleinig das Ergebnis eines mechanisch verlegten Ausflusstraktes durch das Protein bzw. daraus entstehende Amyloidose Plaques sei, sondern vielmehr die cytokinartigen Eigenschaften von SAA zu einer funktionalen Veränderung des betroffenen Gewebes– zum Beispiel des TMs –führen und es somit zu einem alternierten Kammerwasserabfluss kommen kann.

Laut einer Studie von LABELLE (2011), in der SAA-Werte im Serum von gesunden Pferden, Pferden mit systemischen Entzündungen, und Pferden mit Augenentzündungen (Uveitis und Hornhautentzündungen) verglichen wurden, besteht kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Uveitis und den SAA-Konzentrationen im peripheren Blut. Während die Gruppe der augengesunden, systemisch erkrankten Patienten im Mittel einen SAA-Wert von 607,8 mg/L aufwies, lagen die Mittelwerte der Uveitis Gruppe lediglich bei 0,4 mg/L mit einer Spannbreite von 0,1- 489,3 mg/L. Der erhöhte SAA-Wert (489,3 mg/L) stammte von einem Pferd in der Uveitis-Gruppe das keine akute Augenentzündung aufwies und daher von einem extraokularen Entzündungsherd als Ursache ausgegangen wurde. Die Autoren vermuten, dass der Grund für die niedrigen SAA-Blutwerte bei Augenentzündungen mit der relativ kleinen Oberfläche der ins Entzündungsgeschehen involvierten Gewebe zu erklären sei. Zusätzlich könnte das ACAID-Phänomen dazu beitragen, dass eine intraokulare Entzündung keine systemische Akute-Phase-Reaktion zur Folge hat. Zu bemerken ist jedoch, dass in der Studie keine Angaben über das Stadium der Uveitis (akut, subakut, chronisch) der untersuchten Patienten gemacht werden. Untersuchungen zu SAA im

Pferdeauge wurden nicht durchgeführt.

2.3. Funktion

Welche Rolle genau A-SAA in der Entzündungsabwehr spielt ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Jedoch konnten *in vitro* einige klinisch relevante Funktionen des Proteins nachvollzogen werden.

Das Protein vermag chemotaktisch Immunzellen wie Mastzellen, T-Lymphozyten, Monozyten und polymorphkernige Leukozyten zu rekrutieren und könnte somit *in vivo* die lokale Entzündungsantwort unterstützen (UHLAR und WHITEHEAD, 1999). Zudem induziert es die Bildung der benötigten Enzyme zum Abbau von extrazellulärer Matrix (Kollagenasen, Matrix-Metalloproteinasen 2 und 3) zur Unterstützung von Reparaturprozessen im Gewebe (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; VALLON et al., 2001). Durch seine Bindung an HDL während einer Entzündung greift SAA in den Lipidtransport ein. Insbesondere der Cholesteroltransport scheint davon betroffen; so wird einerseits zur Gewebsregeneration benötigtes Cholesterol vermehrt in Entzündungsgebiete verbracht, andererseits der Abtransport von in großen Mengen freigesetztem Cholesterol aus zerstörtem Gewebe unterstützt (GONNERMAN et al., 1996; LINDHORST et al., 1997). Ein sowohl positiv als auch negativ regulierender Einfluss des Proteins auf diverse Funktionen neutrophiler Granulozyten (z. B. Phagozytosefähigkeit, Chemotaxis, oxidativer Burst) wurde ebenfalls nachgewiesen (GATT et al., 1998; BADOLATO et al., 2000). MALLE et al. (1997) wiesen in stimulierten humanen Makrophagen eine durch SAA1 induzierte Biosynthese von Entzündungsmediatoren (Metaboliten der Cyclooxygenase) nach. SHANKIN-KESTENBAUM et al. (1991) konnten einen inhibitorischen Effekt von humanem SAA auf experimentell ausgelöstes Fieber bei Mäusen nachweisen.

SAA bindet mittels des *outer membrane protein A* (OmpA) an eine große Anzahl gramnegativer Bakterien (HARI-DASS et al., 2005), wirkt somit als Opsonin für neutrophile Granulozyten und Makrophagen und unterstützt folglich eine schnelle Eliminierung der Keime.

Aufgrund seiner Eigenschaften wird Serum Amyloid A von den Autoren den angeborenen pattern-recognition Proteinen zugeordnet (SHAH et al., 2006).

2.4. Nachweismethoden

Zum Nachweis von equinem Serum Amyloid A stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- Elektroimmunoassay (PEPYS et al., 1989)
- single radial Immunodiffusion (NUNOKAWA et al., 1993)
- ELISA (SATO et al., 1995; HULTÉN et al., 1999b)
- Immunturbidimetrischer Latex-Agglutinations-Immunoassay (STONEHAM et al., 2001; JACOBSEN et al., 2006a; SWANCAR-HAID, 2011; CHRISTENSEN et al., 2012)

Da alle genannten Methoden mit einem Probenversand in ein Referenzlabor verbunden sind, wurden in letzter Zeit Tests entwickelt, die einen SAA-Nachweis zeitnah und vor Ort ermöglichen sollen. Ein kommerzielles lateral-flow-device Kit¹, dass als Schnelltest am Pferd fungiert, eignet sich laut CANISSO et al. (2015) gut um rasch das Vorliegen einer Entzündung zu bestätigen (bzw. auszuschließen) – jedoch empfehlen die Autoren eine weitere Probe zur quantitativen Bestimmung in ein Labor zu versenden, um eine genauere Aussage über den Schweregrad der Entzündung anhand der Höhe des SAA-Wertes zu erhalten.

2.5. Amyloidablagerungen

Über längere Zeit erhöhte Plasma-SAA Werte, z. B. durch chronisch aktive oder wiederkehrende Entzündungen, führen potentiell zu einer reaktiven Amyloidose. Hierzu zählen diverse Krankheiten bei denen Amyloid A als Abbauprodukt von SAA im Gewebe verschiedener Organe wie Niere, Milz und Leber abgelagert wird (HUSEBEKK et al., 1985; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007).

Amyloid A kann bei chronisch an ERU erkrankten Augen im Bereich des nicht-pigmentieren Ziliarkörperepithels gefunden werden. Eine massenspektromische Untersuchung ergab, dass dieses hauptsächlich aus SAA-1 besteht (DUBIELZIG et al., 1997; OSTEVIK et al., 2014). Bei Glaukomaugen von Pferdepatienten wurden ebenfalls Amyloidablagerungen am Ziliarkörper, außerdem zusätzlich Amyloid A und L im Bereich des Ziliarspalts identifiziert. Dieser Fund wird als möglicher

¹ Accuplex Diagnostics Ltd, NUI Maynooth, Co Kildare, Ireland

Auslöser der Kammerwasserabflussstörung angesprochen (CIELEWICZ, 2014).

3. Uveitis beim Pferd

3.1. Equine Rezidivierende Uveitis

Die Equine Rezidivierende Uveitis (ERU) ist eine nichtgranulomatöse, sowohl akut auftretend als auch chronisch wiederkehrende, serohaemorrhagische Entzündung des Uvealtraktes, die durch fortschreitende Zerstörung der inneren Augenstrukturen letztendlich zu einer vollständigen Erblindung führen kann (GERHARDS und WOLLANKE, 2001; GERHARDS und WOLLANKE, 2006).

Auch unter dem Namen „periodische Augenentzündung“ oder „Mondblindheit“ bekannt, ist sie die beim Pferd am öftesten diagnostizierte Augenkrankheit und darüber hinaus der häufigste Grund für eine Erblindung (LAVACH, 1990; SCHWINK, 1992; SPIESS, 1997; KELLER und HENDRIX, 2005; GILGER und DEEG, 2011).

Etwa 8 % - 10 % der weltweiten Pferdepopulation sind davon betroffen, eine in Deutschland durchgeführte Studie ergab ebenfalls eine Prävalenz von etwa 8 % an ERU erkrankten Tieren (BISTNER und SHAW, 1980; LAVACH, 1990; SPIESS, 1997; SZEMES und GERHARDS, 2000). Laut ZWIERZCHOWSKI (1967) erkranken Pferde im Alter von 1 – 23 Jahren, hauptsächlich aber im Alter zwischen 3 – 11 Jahren. Für das Auftreten der Erkrankung an beiden Augen werden Zahlen von 12,1 % (WIEHEN, 2012), 23 % (WOLLANKE, 2002) und bis zu über 30 % (BARTEL, 2004; KULBROCK et al., 2013) angegeben. Laut KULBROCK (2013) sind Pferde mit schwarzer oder brauner Fellfarbe signifikant häufiger an ERU erkrankt als andere Farben.

Die ERU ist nicht nur für die betroffenen Pferde eine äußerst unangenehme Erkrankung, ihr muss auch ein bedeutender wirtschaftlicher Faktor zugeschrieben werden. Durch Trainings- oder Wettbewerbsausfälle, eine schmerzbedingt geminderte Leistungsbereitschaft, Therapiekosten, und nicht zuletzt durch Wertverlust des Tieres durch Erblindung, erlangt die Krankheit auch finanziell eine große Bedeutung (GERHARDS und WOLLANKE, 2001; WOLLANKE, 2002; GILGER und DEEG, 2011).

3.1.1. Verlauf, Symptome und Formen

Die ERU zeichnet sich durch wiederkehrende Entzündungsschübe des inneren Auges aus. Zwischen den Anfällen liegen Ruhepausen die individuell unterschiedlich lange ausfallen können. Die Dauer der entzündungsfreien Intervalle variiert zwischen wenigen Wochen bis hin zu mehreren Jahren. Mit dem Fortschreiten der Krankheit nimmt die Intensität der Entzündungsanfälle meist zu, und die Phasen der Ruhe werden immer kürzer. Nicht jede erstmals akut auftretende Uveitis hat zwangsläufig eine ERU zur Folge, jedoch besteht bei jedem Uveitisschub die Möglichkeit, dass es sich um den ersten Schub einer rezidivierenden Anfallsreihe handelt (GERHARDS und WOLLANKE, 2006; GILGER und DEEG, 2011).

Im Folgenden werden die Verlaufsformen sowie die typischen Symptome einer ERU stichwortartig aufgeführt (ZAHARIJA et al., 1960; REBHUN, 1979; SPIESS, 1997; GERHARDS und WOLLANKE, 2001; WOLLANKE, 2002; GERHARDS und WOLLANKE, 2006; TÓTH und HOLLERRIEDER, 2010):

Akute Uveitis:

- starke Abwehrtrias (Blepharospasmus, Epiphora, Photophobie)
- Lidschwellung
- Enophthalmus
- gerötete Konjunktiven
- getrübbte Hornhaut, nach einigen Tagen büstensaumartige Vaskularisation
- Entzündungsprodukte in der vorderen Augenkammer (serös, fibrinös, hämorrhagisch, selten Hypopyon)
- Miosis
- Rubeosis iridis
- Glaskörpertrübung (serös, zellulär, diffus)
- selten Papillenrötung oder – ödeme

Der akute Entzündungsschub kann bis zu 3 Wochen andauern.

Die **subakute Verlaufsform** äußert sich ähnlich wie die akute, ist jedoch weniger

schmerzhaft und kann über einen deutlich ausgeprägteren Zeitraum verlaufen (3 Wochen bis 2 Monate).

Die Ausprägungen der **chronisch-rezidivierenden Verlaufsform** sind je nach Intensität und Dauer der vorangegangenen Schübe unterschiedlich stark ausgeprägt:

- chronische Hornhautentzündungen
- hintere und (seltener) vordere Synechien
- Irisresiduen auf der Linsenvorderfläche
- Trübungen und Präzipitate auf Linsenvorder- und Rückfläche, hier von ausgehend zunehmende Kataraktbildung
- vakuoläre Linsentrübungen
- mature Katarakt
- Linsen(sub)luxationen
- Glaskörperverflüssigung
- zunehmende Einlagerungen im Glaskörper (fusselig, wolkig, membranös, strangartig)
- zunehmende Glaskörpertrübung (gelblich, schmutzig, diffus)
- Netzhautablösungen
- Bulbusatrophie bis hin zur Phthisis bulbi im Endstadium
- selten Sekundärglaukom

Nach WOLLANKE (2004) kann man die ERU anhand der beteiligten anatomischen Strukturen in drei Formen einteilen:

Die sehr schmerzhaft *vordere Uveitis* (Iritis bzw. Iridozyklitis), häufig begleitet von seröfibrinösen Ergüssen in die vordere Augenkammer. Seltener sind serohämorrhagische Exsudationen oder ein Hypopyon zu beobachten.

Die *intermediäre* bzw. *hintere Uveitis* (Zyklitis bzw. Choroiditis) ist deutlich weniger schmerzhaft und verläuft oftmals ohne Beteiligung der vorderen Augensegmente schleichend und vom Pferdehalter unbemerkt.

Die *Panuveitis*, bei der alle Strukturen der Uvea beteiligt sind, und sich sowohl in der vorderen Augenkammer als auch im Glaskörper Entzündungsprodukte ansammeln.

GILGER und DEEG (2011) unterscheiden zwischen einer einmaligen Uveitis, auf die nicht zwingend weitere Entzündungsschübe folgen müssen, und wiederkehrenden Uveitisschüben im Sinne einer ERU. Die rezidivierende Uveitis klassifizieren sie nach dem klinischen Erscheinungsbild: die klassische ERU (*classic recurrent*), die heimtückische ERU (*insidious ERU*) und die hintere ERU (*posterior ERU*).

Am häufigsten kommt die klassische ERU vor, hier sind aktive rezidivierende Entzündungsphasen des Auges beschrieben die sowohl Iris, Ziliarkörper und die Choroidea involvieren. Nach unterschiedlich langen Ruheperioden treten in der Regel neue, noch heftigere Entzündungsschübe auf, die oftmals zu starken Schäden wie Linsentrübungen, intraokularen Verklebungen, Phthisis bulbi und Visusverlust führen.

Die heimtückische Form der ERU ist charakterisiert durch eine geringgradige (*low-grade*) Entzündung des Auges, die äußerlich meist nicht als schmerzhaft wahrgenommen wird. Durch ihren schwelenden Charakter führt sie jedoch nach und nach zu chronischen Veränderungen der inneren Augenstrukturen und zerstört diese zunehmend. Diese Form der ERU tritt meistens bei Appaloosas und Kaltblütern (*Draft breed horses*) auf.

Bei der hinteren Uveitis sind hauptsächlich der Glaskörper, die Retina und die Choroidea von der Entzündung betroffen. Klinisch zeigen sich Schübe einer Glaskörperentzündung, Trübungen (*cloudiness*), Ablösung der Netzhaut und Erblindung. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Kataraktbildung, Degeneration des Glaskörpers und Netzhautdegeneration sowie deren vollständige Ablösung. Die hintere Uveitis ist laut GILGER und DEEG (2011) die häufigste Entzündungsform bei Warmblütern, Kaltblütern und europäischen Pferden.

3.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Bezüglich der Ätiologie der ERU werden eine Leptospireninfektion und eine Autoimmunerkrankung diskutiert.

Bereits 1952 gelang es HARTWIGK und STOEBBE (1952) Leptospiren aus dem Kammerwasser eines Pferdes anzuzüchten. Später konnte mit der von WERRY und GERHARDS (1991) entwickelten Methode zur Spülung des Glaskörpers (Vitrektomie) bei klinisch an ERU erkrankten Pferden wertvolles Probenmaterial zur weiteren Erforschung der Krankheitsursache gewonnen werden. Aus dem entnommenen Glaskörpermaterial war es möglich, bei Pferden mit Augenveränderungen im Sinne der ERU durch Leptospirenkultur und elektronenmikroskopische Untersuchungen, sowie dem Nachweis von Bakterien DNA und Antikörpern gegen die schraubenförmigen Bakterien, eine chronische intraokulare Leptospirose nachzuweisen (BREM et al., 1998, 1999a; WOLLANKE et al., 2000; WOLLANKE et al., 2001; NIEDERMAIER, 2002; HARTSKEERL et al., 2004; BRANDES et al., 2007; LOIBL, 2009; BORSTEL et al., 2010; SPIESS, 2010; BAAKE et al., 2016).

GESELL (2004) konnte die Theorie einer Leptospireninfektion noch weiter untermauern. Er wies mittels MAR in 100 % der klinischerseits an ERU erkrankten Augen Antikörper gegen Leptospiren nach, der Nachweis mittels ELISA war in 93 % der Fälle positiv. Im Gegensatz dazu war der Antikörpernachweis bei klinisch gesunden Augen nur in 0,6 % der Kammerwasserproben positiv. Ein kultureller Nachweis der gramnegativen Bakterien war in 0,0 % der aus gesunden Augen entnommenen Flüssigkeiten möglich. Er schlussfolgerte, dass eine asymptomatische intraokulare Besiedelung von intraokularen Flüssigkeiten augengesunder Patienten nur in Einzelfällen stattfindet (5 % in der PCR, 0,6 % in MAR /ELISA).

Mit der Spülung des Glaskörperraums kann bei an Uveitis erkrankten Augen, aus denen ein positiver Leptospirennachweis erfolgte, eine Rezidivfreiheit von bis zu 98 % erreicht werden (WINTERBERG, 1997; WINTERBERG und GERHARDS, 1997; WOLLANKE, 2002; WOLLANKE et al., 2004). Laut WOLLANKE (2004) kann nach einer Vitrektomie ein deutlicher Abfall der Antikörpertiter im Auge nachvollzogen werden, etwa 1 Jahr post op sind mittels MAR keine Antikörper mehr feststellbar.

Es wird vermutet, dass die aktiv beweglichen, schraubenförmigen Bakterien die Blut-Augenschranke im Zuge einer Leptospiämie überwinden, intraokular persistieren und dort dem Immunsystem durch verschiedene Mechanismen (Umhüllen mit wirtseigenem Protein, intrazellulärer Aufenthalt) entgehen können (NIEDERMAIER, 2002; WOLLANKE, 2002; WOLLANKE et al., 2004; GERHARDS und WOLLANKE, 2006; DAHME und WEISS, 2007). Zudem gilt das Auge als ein immunologisch privilegierter Ort. Es vermag durch funktionelle und anatomische Besonderheiten regulierend in Immunreaktionen einzugreifen, um eine Zerstörung der intraokularen Strukturen durch Entzündungsprozesse zu verhindern (GRISANTI, 1998). Vermutlich tragen die genannten Mechanismen dazu bei, dass die Erreger nicht (vollständig) aus dem Auginneren eliminiert werden können (WOLLANKE, 2002).

Die ERU wird auch als reine Autoimmunerkrankung besprochen, wobei die zellvermittelte Entzündungsreaktion hauptsächlich durch T-Lymphozyten gekennzeichnet ist. Anhand der hohen Expression von IL-2 und IFN γ mRNA, und erniedrigtem IL-4 in erkrankten Augen, ordnet GILGER (1999) die Lymphozyten dem Th1- Typ zu. Er geht davon aus, dass die Entzündungsschübe durch eine immunmedierte Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ entstehen. Die T-Zellen finden sich diffus in der Uvea verteilt; vorwiegend im Irisstroma aber auch in anderen Teilen von Iris und Choroidea sind sie an der Bildung von Lymphfollikeln beteiligt. Charakterisiert sind diese Follikel durch eine große Anzahl T-Zellen im Randbereich, während im germinativen Zentrum hauptsächlich CD3-negative B-Lymphozyten zu finden sind. Das Vorhandensein dieser B-Zellen lässt auf eine intraokulare Produktion von Antikörpern zurückschließen (ROMEIKE et al., 1998; GILGER et al., 1999; DEEG et al., 2001; DEEG et al., 2002; DEEG, 2008). ROMEIKE (1998) beschreibt eine mit der Schwere der Gewebszerstörung korrelierende erhöhte intraokulare Expression des MHC-II Rezeptors bei an ERU erkrankten Augen.

Mittlerweile scheint geklärt, dass sich die autoaggressive Th1-Reaktion gegen die autoantigen wirkenden retinalen Proteine S(oluble)-Antigen, cellular retinaldehyde-binding protein (CRALBP) und Interphotorezeptor-retinoid binding Protein (IRBP) richtet (DEEG et al., 2001; DEEG, 2006). Vermutlich kommt es durch eine Störung des immunologischen Gleichgewichtes, z. B. durch Vermehrung der Leptospiren im Auge, Zerstörung von Augengewebe durch die

Bakterien, Bildung von Immunkomplexen oder generelle Stresssituationen, zu einem Zusammenbruch der Blut-Augen-Schranke und somit zu einem Kontakt des Immunsystems mit den im Auge befindlichen autoantigen wirkenden Strukturen und es entsteht eine Uveitis (WOLLANKE, 2002; WOLLANKE et al., 2004; GERHARDS und WOLLANKE, 2006; GILGER und DEEG, 2011).

Die auftretenden Rezidive werden durch das Prinzip des „Epitope-Spreading“ erklärt, das darauf beruht, dass durch die Gewebszerstörung in Folge einer Entzündung immer neue, bis dahin verborgene Epitope freigelegt werden die dann wiederum eine erneute Autoimmunreaktion auslösen (DEEG et al., 2002; DEEG et al., 2006).

3.1.3. Leptospiren

Bei Leptospiren handelt es sich um gramnegative spiralförmige Bakterien; sie weisen einen Durchmesser von etwa 0,1-0,2 µm und eine Länge von 6-30 µm auf (FAINE et al., 1999; BREM und SCHÖNBERG, 2009). Auffällig sind die unter den Spirochäten einzigartigen hakenförmig bzw. kleiderbügelförmig gebogenen Enden der Leptospiren. Zwei an den Polen ansetzende periplasmatische Flagellen sowie ein helikaler Zellzylinder verleihen den Bakterien ihre Beweglichkeit, und somit die Fähigkeit sich in flüssigen Medien aktiv zu bewegen bzw. durch bohrende Bewegungen in Gewebe einzudringen (JOHNSON und FAINE, 1984; GOLDSTEIN und CHARON, 1988; FAINE, 1994; FARR, 1995). Leptospiren können sich sowohl translational als auch nicht-translational vorwärtsbewegen (LEVETT, 2001).

Die Leptospiren wurden bis 1989 in zwei Spezies aufgeteilt: die apathogenen *Leptospira biflexa* und die pathogenen *Leptospira interrogans* (LEVETT, 2001). Die Spezies *L. interrogans* wurde mittels ihrer Antigen-Eigenschaften in 26 Serogruppen mit über 250 Serovaren unterteilt (STRAUBINGER, 2015). In Folge neuer molekularbiologischer Untersuchungen wurde diese Klassifikation abgelöst von einer Einteilung, in der derzeit 20 Genospezies bekannt sind. Die Charakterisierung der Leptospiren erfolgt aber weiterhin hauptsächlich anhand der 250 Serovare (STRAUBINGER, 2015).

Tab. II-3: Einige Serogruppen und Serovare von *L. interrogans* (LEVETT 2001)

Serogruppe	Serovar
Icterohaemorrhagiae	icterohaemorrhagiae, copenhageni
Grippotyphosa	grippotyphosa
Pyrogenes	pyrogenes
Canicola	canicola
Australis	Australis, bratislava
Pomona	pomona
Javanica	javanica
Sejroe	Sejroe, saxkoebing, hardjo

Hauptreservoir für pathogene Leptospiren sind kleine Nagetiere (Ratten, Mäuse), aber auch andere Wild- und Haustiere können die Bakterien beherbergen (BABUDIERI, 1958; LEVETT, 2001; CIBULSKI, 2016; CIBULSKI und WOLLANKE, 2016). Die Leptospiren kolonisieren und vermehren sich in den proximalen Nierentubuli (Tubuli contorti) der Wirtstiere. Von hier aus werden sie mit dem Urin ausgeschieden (JOHNSON und FAINE, 1984). Die Infektion mit Leptospiren findet meistens über den Harn infizierter Tiere, oder damit kontaminiertem Wasser, in welchem die Bakterien mehrere Wochen lang überleben können, statt (HAHN, 1991). Eine Übertragung durch Blut, Bisswunden oder Deckverletzungen scheint ebenfalls möglich (STRAUBINGER, 2015).

Die Leptospiren gelangen durch Haut oder Schleimhaut in die Blutbahn und verteilen sich von dort aus an verschiedene Stellen des Körpers. Beim Pferd lösen sie nur selten eine klinisch apparente Infektion aus. Symptome einer Leptospirose können sich akut gegebenenfalls in Fieber, Ikterus, Anämie, Organschäden, Aborten oder als Spätfolge in Form von chronisch rezidivierenden Uveitiden äußern (SELBITZ, 2007; OIE, 2014).

Die Bakterien besitzen die Fähigkeit mechanisch in Gewebe einzudringen und so auch ins Auge zu gelangen, ohne dabei eine Irritation hervorzurufen (BARKAY und GARZOZI, 1990). Beim Menschen ist während der septikämischen Phase ein Übertritt der Bakterien in das Kammerwasser beschrieben. Im Laufe der zweiten Krankheitswoche kann sich eine Uveitis entwickeln. Eine Erregerpersistenz im Kammerwasser kann chronisch wiederkehrende Uveitiden zur Folge haben (FARR, 1995). Auch beim Pferd sind wiederkehrende Uveitisanfälle beschrieben, die einige Zeit nach experimenteller oder natürlich aufgetretener Leptospirose aufgetreten waren (ROBERTS, 1958; WILLIAMS et al., 1971).

Bei Ihren Untersuchungen von an ERU erkrankten Augen, wies WOLLANKE (2002) sowohl in den Serum- als auch in den Kammerwasser- und Glaskörperproben vorwiegend die Serovar Grippotyphosa nach. Auch andere Autoren konnten im Zusammenhang mit Uveitiden in Europa hauptsächlich diese Serovar nachweisen (BREM et al., 1999a; HARTSKEERL et al., 2004; BRANDES et al., 2007)

3.1.4. Leptospirennachweismethoden

Antikörpernachweis: Mikroagglutinationsreaktion (MAR)

Die Mikroagglutinationsreaktion gilt als Referenzmethode zum serologischen Antikörpernachweis gegen Leptospiren. Sie basiert auf einer Agglutinationsreaktion von lebenden Leptospirenkulturen verschiedener Serovare mit den im Patientenserum vorhandenen spezifischen Antikörpern. Hierzu werden die Lebendantigene zusammen mit einer Serumverdünnung auf Mikrotiterplatten ausgebracht und direkt unter dem Dunkelfeldmikroskop beurteilt. Die Verdünnungsstufe bei der mind. 50 % der Leptospiren agglutinieren, wird als endgültiger Titer angegeben (BREM und SCHÖNBERG, 2009; OIE, 2014).

Der Test weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf. Jedoch ist aufgrund von Kreuzreaktionen innerhalb der Leptospirenservare, vor allem in der Frühphase der Infektion (BREM und SCHÖNBERG, 2009), keine endgültige Bestimmung des auslösenden Serovars möglich (OIE, 2014).

In der Diagnostik einer leptospirenbedingten Uveitis beim Pferd gilt die MAR als Goldstandard und scheint dem direkten Erregernachweis mittels Kultur oder PCR überlegen (WOLLANKE, 2002; GESELL, 2004; LOIBL, 2009).

Antikörpernachweis: Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

Der ELISA ist ein weiterer Test zum Nachweis von Leptospirenantikörpern. Hierbei bilden die in der Probenflüssigkeit vorhandenen Immunglobuline mit Leptospirenantigenen (oder deren rekombinanten Membranproteinen) einen Antigen-Antikörper-Komplex, welcher einen photometrisch erfassbaren Farbumschlag verursacht. Es ist dabei einerseits möglich quantitativ die Gesamtmenge an Antikörpern zu messen, oder aber qualitativ die einzelnen vorliegenden Immunglobulinklassen (z. B. IgM, IgA) zu bestimmen. Ein erhöhter IgM-Titer kann hinweisend für ein akutes Geschehen sein (OIE, 2014).

Die Spezifität des ELISAs ist ähnlich der MAR, die Sensitivität scheint sogar noch ausgeprägter. Ein Vorteil dieser Methode ist die objektive Beurteilung (BREM und SCHÖNBERG, 2009). Nachteilig wirken sich Kreuzreaktionen mit anderen Spirochäten (Treponemen, Borrelien), sowie der hohe Zeit- und Kostenaufwand aus (BREM et al., 1999b; KRAUSS et al., 2004).

Erregerkulturnachweis: Kultur

In über 50 % der an ERU erkrankten Augen ließen sich, nach Optimierung der Probeentnahmetechnik und des Transports, die Leptospiren mittels Erregerkultur nachweisen (WOLLANKE, 2002; GESELL, 2004; WOLLANKE et al., 2004).

Hierfür wird das zu untersuchende Probenmaterial zunächst in ein flüssiges Transportmedium verimpft, und anschließend auf ein halbflüssiges Nährmedium überimpft. Nährmedien nach Stuart, Korthof, Ellingshausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH) oder Fletcher eignen sich gut zur Leptospirenkultivierung. Die Kulturen werden bei 28 - 30° C und einem pH-Wert von 6,8 - 7,6 aerob bebrütet und regelmäßig mittels Dunkelfeldmikroskopie auf Bakterienwachstum überprüft. Um das Wachstum einer Begleitflora zu verhindern, können Hemmstoffe wie Polymyxin B, Nalidixinsäure, Vancomycin, 5-Fluoruracil beigegeben werden (GESELL, 2004; SELBITZ, 2007).

Ein Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist der höhere finanzielle und auch zeitliche Aufwand. So kann es u.a. einige Wochen bis Monate dauern bis ein Ergebnis vorliegt.

Erregerkulturnachweis: Polymerase-Chain-Reaction (PCR)

Zum Nachweis von Leptospiren-DNA aus Geweben und Körperflüssigkeiten eignet sich eine quantitative real-time Polymerase-Kettenreaktion (qPCR). Als Zielsequenz wird das LipL32-Gen auf Chromosom 1 verwendet und die darauf basierenden Primer erfassen lediglich die DNA pathogener Leptospiren und erkennen dabei jede Genospezies (ROCZEK, 2008).

Vorteile dieses Erregerkulturnachweises sind die hohe Spezifität (nahezu 100 %) und der kleine Zeitaufwand (ROCZEK, 2008; OIE, 2014). Zudem können sowohl lebendige als auch bereits abgestorbene Bakterien nachgewiesen werden (BAL et al., 1994).

Als Nachteil gilt, dass der Test die infizierende Serovar nicht genauer zu

identifizieren vermag (LEVETT, 2001; OIE, 2014).

3.1.5. Diagnose und Therapie

Die **Diagnose** einer Equinen Rezidivierenden Uveitis hängt im Wesentlichen von zwei Faktoren ab: den klinischen Veränderungen des Auges und dem Vorbericht von wiederholt aufgetretenen Schmerzen bzw. Entzündungen des Auges (GILGER und DEEG, 2011).

Korrekterweise sollten sowohl das erkrankte als auch das Partnerauge untersucht werden, da die Erkrankung beidseits auftreten kann (TÓTH und HOLLERRIEDER, 2010). Um das Auge vollständig auf akute oder chronische Anzeichen einer Uveitis (s.o.) untersuchen zu können, empfiehlt es sich die Pupille mittels eines kurzwirksamen Mydriatikums weit zu stellen (GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Bei sehr gut erhaltenen Augen, oder einem zweifelhaften Vorbericht kann zur Sicherung der Diagnose eine Kammerwasserprobe in Kurznarkose entnommen, und diese mittels MAR bzw. ELISA auf Leptospirenantikörper getestet werden. Zusätzlich ist ein Nachweis von Proteinfragmenten der Bakterien durch eine PCR (polymerase chain reaction) möglich (WOLLANKE, 2002; WOLLANKE et al., 2004; WOLLANKE et al., 2005; GERHARDS und WOLLANKE, 2006; TÓTH und HOLLERRIEDER, 2010).

Die medikamentöse **Therapie** eines akuten ERU Schubes besteht aus topischen Zyklopletika (Atropin) bis zum Erreichen einer Mydriasis und lokalen sowie systemisch verabreichten Schmerzmitteln / Entzündungshemmern.

Hierfür werden zur Anwendung am Auge kortisonhaltige Präparate verwendet (vorzugsweise Dexamethason). Systemisch sollten nicht-steroidale Antiphlogistika (z. B. Phenylbutazon, Flunixin, Meloxicam) verabreicht werden. In besonders schlimmen Fällen, die auf keine der genannten Entzündungshemmer ansprechen, können zusätzlich steroidale Antiphlogistika wie Dexamethason oder Prednisolon systemisch angewendet werden (GERHARDS und WOLLANKE, 2006; GILGER und DEEG, 2011).

Da sich die entzündungshemmenden Medikamente aufgrund der starken (v.a. gastrointestinalen) Nebenwirkungen nicht für eine Dauertherapie eignen, bedarf es eines chirurgischen Eingriffes, um weiteren rezidivierenden Uveitisschüben vorzubeugen. Mit der nach WERRY & GERHARDS (1991) für das Pferd entwickelten Methode der Pars Plana Vitrektomie kann in bis zu 98 % der

leptospiosenbedingten Uveitiden eine Rezidivfreiheit erreicht werden (WINTERBERG, 1997; FRÜHAUF et al., 1998; GERHARDS et al., 1998; GERHARDS et al., 1999). Im Zuge dieser Operation werden mit dem Glaskörper das auslösende Agens, sowie Entzündungsmediatoren und Entzündungsprodukte entfernt (WERRY und GERHARDS, 1991; GERHARDS et al., 1999; GERHARDS und WOLLANKE, 2006). Bei stark getrübten Medien kann eine videoendoskopische Glaskörperoperation durchgeführt werden (GERHARDS und WOLLANKE, 1998).

Vor allem im englischsprachigen Raum wird als Alternative zur Vitrektomie ein subarachnoidal eingesetztes Implantat verwendet, das kontinuierlich Cyclosporin A (CsA) ins Augeninnere abgeben soll. So soll durch lokale Immunsuppression (Hemmung der IL-2 induzierten T-Zell Reaktion) weiteren Schüben vorgebeugt werden (KELLER und HENDRIX, 2005). Allerdings zeigt das Implantat nur dann eine Wirkung, wenn die Augenentzündung auf eine medikamentöse Therapie anspricht (KELLER und HENDRIX, 2005). Das Aufrechterhalten eines Wirkspiegels ist etwa über einen Zeitraum von ein (TÓTH und HOLLERRIEDER, 2010) bis drei (GILGER und DEEG, 2011) Jahren möglich, danach muss das Implantat gegen ein neues ausgetauscht werden. Aus arzneimittelrechtlichen Gründen ist die Verwendung eines subarachnoidalen CsA-Implantates zurzeit nicht möglich, da weder in den USA (U.S., 2015) noch in Deutschland ein zugelassenes Präparat zur Verfügung steht. Eine Entfernung von Glaskörpertrübungen und -einlagerungen zur Verbesserung des Visus (GERHARDS und WOLLANKE, 2005; TÓTH et al., 2006) wird, im Gegensatz zur Vitrektomie, durch Verwendung des CsA-Implantates nicht bewerkstelligt.

3.2. Tigerschecken Uveitis

Eine Uveitis kann bei jeder Pferderasse auftreten, jedoch wurde für Appaloosas ein bis zu 8-fach höheres Risiko festgestellt daran zu erkranken (DWYER et al., 1995; BAUMGART, 2014).

Pferde, die eine Tigerschecken-Zeichnung aufweisen, vor allem Appaloosas aber auch andere Rassen wie zum Beispiel Knabstrupper leiden häufig an einer schleichenden Form der Uveitis. Wegen des schmerzfreien Verlaufes können durch die Besitzer meist keine äußerlichen Hinweise auf eine Entzündung wahrgenommen werden, die Pferde werden daher oftmals erst zur Untersuchung

vorgestellt, wenn Symptome einer starken Sehbehinderung bzw. eine „plötzliche“ Erblindung auffallen (GILGER und DEEG, 2011; BAUMGART, 2014).

Das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung liegt bei 11,9 Jahren (BAUMGART, 2014; BAUMGART und GERHARDS, 2014). Nicht selten weisen die Augen durch die unterschwellige Entzündung zu diesem Zeitpunkt schon ausgeprägte chronische Veränderungen wie hintere Synechien, Linsen(sub)luxationen, diffuse Katarakt, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Atrophia bulbi (GILGER und DEEG, 2011) oder ein Glaukom (CIELEWICZ, 2014) auf. Mit den Veränderungen einhergehend besteht für Appaloosas ein höheres Erblindungsrisiko als für andere Rassen, 68 % der an Uveitis leidenden Appaloosas erblinden ein-oder beidseitig im Gegensatz zu lediglich 36 % anderer Rassen (DWYER et al., 1995).

Bei Appaloosas sind in 80 % der Fälle beide Augen von der Erkrankung betroffen (DWYER und KALSOW, 1998), für Tigerschecken gibt BAUMGART (2014; 2014) eine Inzidenz von 64,1 % beidseitig erkrankter Tiere an.

Aufgrund des gehäuftten Auftretens bei Appaloosas, des von der klassischen ERU abweichenden klinischen Bildes und Verlaufes, und der negativen Leptospirenbefunde bei 58,3 % der erkrankten Tigerschecken (BAUMGART und GERHARDS, 2014) bzw. fast 70 % der Appaloosas (WIEHEN, 2012), wird bei dieser Uveitis von einer genetischen **Ätiologie** ausgegangen (GILGER und DEEG, 2011; FRITZ et al., 2014).

Vermutlich spielt das equine MHC eine Rolle - bei deutschen Warmblütern konnte DEEG (2010) einen Zusammenhang zwischen dem MHC-I Haplotyp ELA-A9 (= Equine Leukocyte Antigen) und der ERU feststellen. FRITZ et al. (2014) konnten mit Hilfe von genetischen Markern einen Zusammenhang zwischen der schleichenden ERU bei Appaloosas und MHC-I und MHC-II Gen Komplexen, sowie die für die Fellfarbe verantwortliche LP-Region (Leopard complex spotting locus) herstellen. Da die ERU bei Appaloosas vom Tigerschecken Typ (mit heller Grundfarbe und dunklen Punkten) häufiger auftritt als bei Schabracktigern (mit dunkler Grundfarbe und hellen Punkten) (GILGER und DEEG, 2011), könnte der verminderte Melaningehalt im Auge ebenfalls eine Ursache sein, da sowohl Melanin als auch Melanozyten an der Immunabwehr teilnehmen (BURKHART und BURKHART, 2005; BROOKS und MATTHEWS, 2013).

Therapeutisch scheint eine Vitrektomie ohne vorherige

Kammerwasseruntersuchung auf Leptospiren nicht sinnvoll, da sie im negativen Fall mit großer Wahrscheinlichkeit nicht zu einem Sistieren der schwelenden Entzündung führen würde (TÖMÖRDY et al., 2010). Eine medikamentöse Dauertherapie ist aufgrund des schleichenden Verlaufes und der Nebenwirkungen (z. B. Entstehung eines Hornhautulkus durch langfristige topische Cortisonanwendung) schlecht durchführbar.

Die betroffenen Pferde würden daher von einem subarachnoidalen CsA-Implantat profitieren, da dies nach dem momentanen Stand der Wissenschaft die beste Möglichkeit bietet, die Entzündung längerfristig oder sogar dauerhaft zu unterdrücken und das Risiko einer Erblindung deutlich zu senken (GILGER und SPIESS, 2006; GILGER et al., 2010). Das Implantat ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn das Auge noch sehfähig bzw. noch nicht zu stark beschädigt ist, oder um das sehfähige Partnerauge zu erhalten - besteht hier ebenfalls der Verdacht auf eine Erkrankung (GILGER und SPIESS, 2006; BAUMGART und GERHARDS, 2014).

Vorbeugend empfiehlt es sich bei den gefährdeten Farbrassen (Appaloosa, Knabstrupper, andere Tigerschecken) regelmäßige Augenkontrollen, zum Beispiel verbunden mit den Impfbesuchen, durchzuführen (BAUMGART, 2014).

4. Glaukom

4.1. Definition

Der Augeninnendruck besteht aus einer Balance zwischen Kammerwasserproduktion, dem Abflusswiderstand und dem venösen Druck der episcleralen Blutgefäße (KELLNER, 1994). Die Glaukomerkrankung des Pferdes basiert hauptsächlich auf einem gestörten Abfluss des Kammerwassers und führt durch den folgenden Anstieg des intraokulären Drucks zu vorübergehender oder permanenter Schädigung von Augenstrukturen, bis hin zur vollständigen Erblindung durch Atrophie des N. opticus und Zerstörung von retinalen Ganglionzellen (WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011). Der Abfluss des Kammerwassers erfolgt primär über das trabekuläre Maschenwerk des Kammerwinkels, beim Pferd ist zusätzlich eine uveosklurale Drainage beschrieben (KELLNER, 1994).

Die Erkrankung kommt laut deutschen Studien bei 6 % der equinen Augenpatienten vor (WOLLANKE, 2002; DRIESSEN, 2009), für die USA geben MILLER et. al

(1995) eine Prävalenz von 0,07 % an. Das Alter bei Erstvorstellung liegt im Durchschnitt bei 11-12 Jahren (DRIESSEN, 2009). Ab einem Alter von 15 Jahren besteht für Pferde ein erhöhtes Risiko am Glaukom zu erkranken (MILLER et al., 1995; DRIESSEN, 2009; CURTO et al., 2014).

Vermehrt von der Krankheit betroffen scheinen Appaloosas, Paint Horses und Knabstrupper (Schecken) sowie Isländer und Traber (MILLER et al., 1995; BROOKS, 2002; WOLLANKE, 2002; DRIESSEN, 2009; BAUMGART und GERHARDS, 2014; CURTO et al., 2014).

4.2. Ätiologie und Formen

Ätiologisch können beim Glaukom drei Formen unterschieden werden: das primäre, das sekundäre und das kongenitale Glaukom.

Die beim Pferd sehr selten vorkommende **primäre Form** tritt unabhängig von einer vorausgehenden Augenerkrankung auf, kommt teilweise bilateral vor und ist vermutlich erblich bedingt. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen einem primären Engwinkel Glaukom, bei dem der Kammerwinkel bei gonioskopischer Untersuchung eingeengt oder gänzlich verlegt erscheint, und einem primären Offenwinkel Glaukom, das ohne eine erkennbare, vom Kammerwinkel ausgehende Ursache entstanden ist (BROOKS et al., 1987; UTTER und BROOKS, 2011).

Das **sekundäre Glaukom** entsteht zu einem großen Teil als Folgeerscheinung einer Uveitis, aber auch Traumata, (sub)luxierte Linsen und intraokulare Neoplasien können zu einem Druckanstieg führen (WILCOCK et al., 1991; MILLER et al., 1995; CULLEN und GRAHN, 2000; BROOKS, 2002; UTTER und BROOKS, 2011). Die Konsequenz ist eine physikalische Verlegung des Kammerwasserabflusses, z. B. durch präiridale Membranen, vordere und hintere Synechien, entzündlichen Debris (Leukozyten, Erythrozyten, Fibrin), Trabekelkompression oder Ablagerungen von Amyloid A im Ziliarspalt. Folglich kann das Kammerwasser nicht mehr abtransportiert werden und der Druck steigt (WILCOCK et al., 1991; WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011; CIELEWICZ, 2014).

Das **kongenitale Glaukom** ist mit einer Goniodygenese, einer entwicklungsbedingten Deformation des Kammerwinkels vergesellschaftet und kommt lediglich in Einzelfällen beim Pferd vor (BROOKS, 2002; UTTER und BROOKS, 2011).

4.3. Symptome

Die Diagnose der Erkrankung findet anhand der klinischen Symptome sowie der Feststellung eines erhöhten intraokularen Druckes statt (KELLNER, 1994; WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011).

Die Symptome können vor allem in der Frühphase sehr subtil ausfallen, erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung fallen dem Besitzer pathologische Veränderungen auf (KELLNER, 1994; UTTER und BROOKS, 2011). Im Folgenden werden die beim Glaukom zu beobachtenden Augenveränderungen stichwortartig aufgezählt (LAVACH, 1990; KELLNER, 1994; CULLEN und GRAHN, 2000; BROOKS, 2002; WILKIE und GILGER, 2004; DRIESSEN, 2009; UTTER und BROOKS, 2011; ROTH, 2013; CIELEWICZ, 2014):

- selten Abwehrtrias (Blepharospasmus, Photophobie, Epiphora)
- injizierte konjunktivale und episklerale Blutgefäße
- Hornhautödem
- Bändertrübungen
- von limbal in die Kornea einsprossende Blutgefäße
- starre und dilatierte Pupille
- Synechien (anterior, posterior), Iris bombata
- fibrovaskuläre präiridale Membranen
- milde Iridozyklitis
- Linsen(sub)luxation
- diffuse Trübungen im Glaskörper
- Excavation der Sehnervenpapille
- Netzhautdegeneration
- Hydrophthalmus / Buphthalmus, evtl. mit Expositionskeratitis einhergehend
- verminderte bzw. fehlende Reaktion auf Drohgebärden
- Phthisis bulbi

Die Feststellung des erhöhten Augeninnendrucks kann sich aufgrund der tageszeitenabhängigen Schwankungen schwierig gestalten. Um eventuelle Druckspitzen nicht zu verpassen, wird empfohlen den Druck mehrfach täglich zu kontrollieren. Zur Verlaufskontrolle sollte der Druck anschließend immer zur selben Tageszeit gemessen werden (BROOKS, 2002; UTTER und BROOKS, 2011).

Für eine Messung mittels Tono-Pen® gibt STEIFF (1996) einen Referenzbereich von $23,8 \pm 6,3$ mmHg an. WILKIE u. GILGER (2004) sprechen ab einem intraokularen Druck von 30 mmHg von einem Glaukom. In Ihrer Studie mit 231 Glaukompatienten beschrieb DRIESSEN (2009) einen durchschnittlichen IOD von $43 \text{ mm Hg} \pm 21 \text{ mm Hg}$ bei Erstvorstellung.

4.4. Therapie

Das Ziel der Glaukomtherapie ist die Reduktion des intraokularen Druckes durch eine Senkung der Kammerwasserproduktion bzw. durch Verbesserung des Kammerwasserabflusses, um die Retina und den N. opticus zu schonen und die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten. Eventuell zusätzlich auftretende uveitisassoziierte Entzündungserscheinungen sollen eingedämmt werden (KELLNER, 1994; UTTER und BROOKS, 2011). UTTER und BROOKS (2011) halten einen IOD von $< 20 \text{ mm Hg}$ für erstrebenswert.

Eine alleinige **medikamentöse Therapie** kann speziell in den Anfangsphasen der Erkrankung gut anschlagen, für einen längerfristigen Visuserhalt ist die Prognose jedoch vorsichtig zu stellen (BROOKS, 2002; DRIESSEN, 2009; UTTER und BROOKS, 2011).

Zur drucksenkenden Medikation können der **lokale β -Blocker** Timololhydrochlorid (Tim-Ophthal®, Dr. Winzer Pharma GmbH) oder der **Carboanhydrasehemmer** Dorzolamid 2 % eingesetzt werden (BROOKS, 2002; DRIESSEN, 2009). Diese beiden Wirkstoffe haben sich beim Pferd als sehr effektiv herausgestellt, sie können sowohl einzeln als auch in Kombination verabreicht werden, wodurch sie ihre maximale Wirksamkeit erreichen (WILLIS et al., 2001; DRIESSEN, 2009). Insofern kein Verdacht auf Linsenluxation besteht kann topisches **Atropin** verwendet werden um den uveoskleralen Abfluss zu verbessern (BARNETT et al., 1995; DRIESSEN, 2009), Schmerzen durch Iridozyklitis zu lindern und die Blut-Augenschranke zu stabilisieren (WILKIE und GILGER,

2004). BROOKS (2002) hingegen rät zu einem vorsichtigen Einsatz von Atropin, da dieses auch Druckspitzen verursachen könne. Die in der Glaukomtherapie des Hundes erfolgreich eingesetzten Prostaglandinderivate vermögen beim Pferd Uveitis auszulösen und sogar Druckspitzen zu provozieren, daher sollten sie nur unter Vorbehalt verwendet werden (BROOKS, 2002; UTTER und BROOKS, 2011). Um eine eventuell vorliegende Iridozyklitis zu therapieren kommen topische Kortikosteroide sowie systemisch verabreichte NSAIDs (Phenylbutazon, Flunixin-meglumin) zum Einsatz (UTTER und BROOKS, 2011).

Wenn die medikamentelle Therapie nicht ausreicht um den Druck längerfristig zu senken, kann chirurgisch eine **transsklerale Lasercyklokoagulation (TSCK)** zur Verödung des Ziliarkörpers durchgeführt werden (BROOKS, 2002). Die Absicht dieser Laserbehandlung ist die Verödung des kammerwasserproduzierenden Epithels sowie des Stromas der Pars plicata des Ziliarkörpers. Hervorgerufen wird dies durch eine lokale Hyperämie - die Absorption der Laserenergie findet hauptsächlich in diesem melanozytenhaltigen Gewebe statt – aus welcher dann eine Koagulationssnekrose resultiert (COOK, 1997; MORREALE et al., 2007). Für diesen Eingriff kann ein Neodymium-dotierter-Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG)–Laser (WHIGHAM et al., 1999) oder aber ein Diodenlaser (MORREALE et al., 2002) verwendet werden. Als Komplikationen können eine Chemosis, vorübergehende sklerale Fisteln, Hornhautulzerationen, Blutungen in die vordere Augenkammer, eine Katarakt oder eine Netzhautablösung beobachtet werden (WILKIE und GILGER, 2004; DRIESSEN, 2009).

Der druckmindernde Effekt der Diodenlaseranwendung tritt etwa 2- 4 Wochen nach dem Eingriff ein (DRIESSEN, 2009; UTTER und BROOKS, 2011). In Ihrer Studie über 23 mittels Nd:YAG – Laser behandelten Glaukomaugen definierten WHIGHAM et al. (1999) den Behandlungserfolg als Erreichen eines Augeninnendruckes von unter 30 mm Hg. In der ersten Woche nach Laserbehandlung war dies bei 93 % der behandelten Augen der Fall, allerdings konnte 20 Wochen später nur noch bei 70 % der Augen ein IOD < 30 mm Hg gemessen werden. Möglicherweise lässt sich der erneute Druckanstieg durch eine Regeneration des Ziliarkörpergewebes bzw. durch eine zwischenzeitlich vorangeschrittene Verlegung des Kammerwasserabflusses erklären (WHIGHAM et al., 1999). Sollte die TSCK nicht zum gewünschten Erfolg führen, kann es nötig werden sie zu wiederholen (MILLER et al., 1995). Jedoch muss dabei beachtet

werden, dass aus der repetierten Ziliarkörperzerstörung eine Phthisis bulbi resultieren kann (CULLEN und GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009). In Einzelfällen ist auch eine Kombination aus TSCK und medikamentösen Drucksenkern notwendig um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erreichen (DRIESSEN, 2009).

Für bereits erblindete, chronisch schmerzhaft und therapieresistente Augen ist eine Bulbusexstirpation anzuraten (CULLEN und GRAHN, 2000; WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientengut

Das Patientengut setzte sich ausschließlich aus Patienten der Pferdeabteilung der Chirurgischen Tierklinik der LMU zusammen, die sich im Zeitraum von Juni 2013 bis Juni 2016 zur Behandlung in der Klinik befanden.

Die Pferde stammten hauptsächlich aus der Bundesrepublik Deutschland, aber auch aus Österreich, Frankreich, England, der Tschechei und Polen.

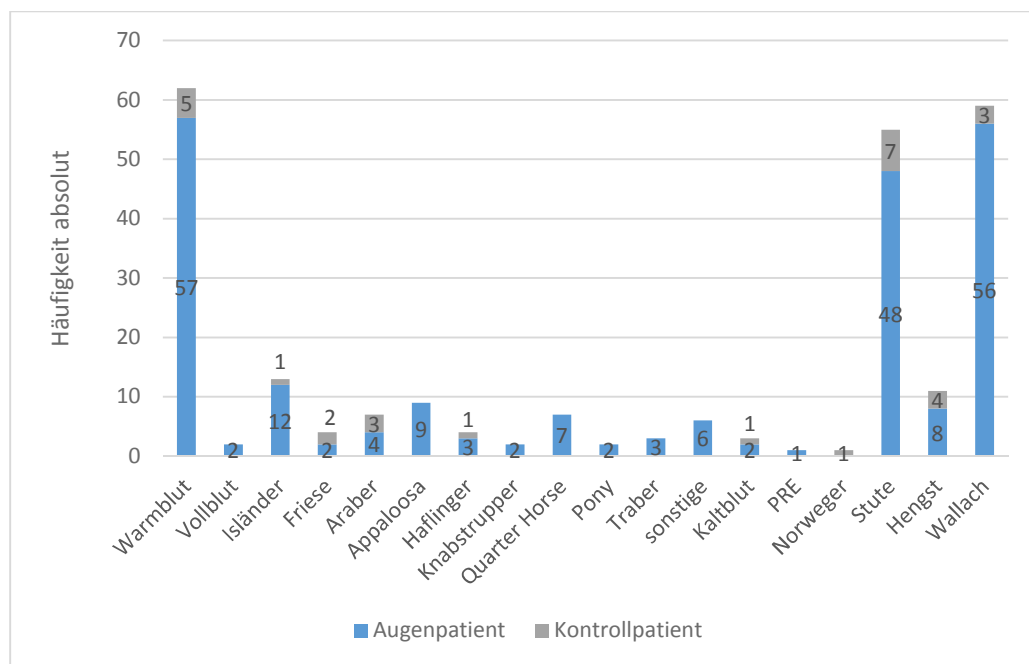


Abb. III-1: Rassenverteilung (sonstige = Kaltblut-Mix, Pony-Mix, Criollo, Araber-Mix, Paint Horse)

Die Augenpatienten setzten sich aus 48 Stuten, 8 Hengsten und 56 Wallachen zusammen. Als Kontrollgruppe fungierten 7 Stuten, 4 Hengste und 3 Wallache. Das Alter der am Auge erkrankten Patienten lag zwischen 2 und 25 Jahren ($\bar{x} = 10,7$ Jahre). Das Alter der augengesunden Patienten lag zwischen 3 Monaten und 28 Jahren ($\bar{x} = 13,7$ Jahre).

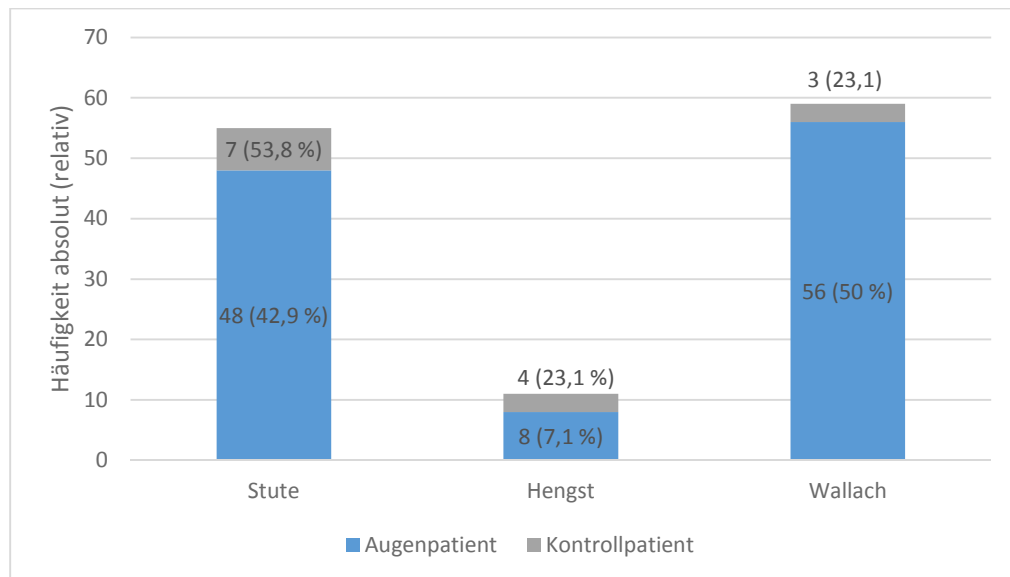


Abb. III-2: Verteilung der Geschlechter aller Pferde (n= 126)

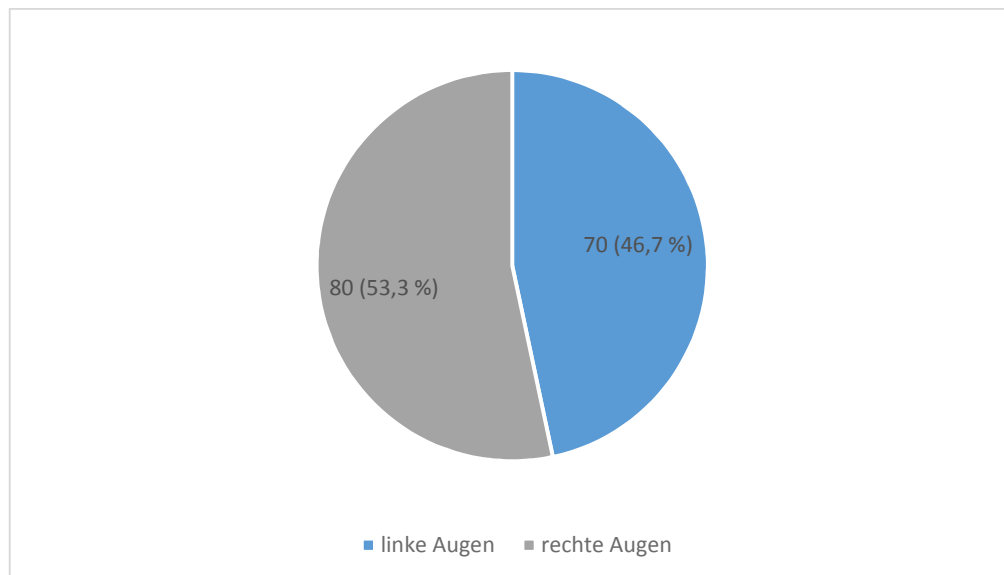


Abb. III-3: Verteilung linker und rechter Augen (n = 150)

Insgesamt gingen 220 Proben aus 177 Augen von 152 Pferden, sowie 86 Serumproben von 86 Pferden in die Untersuchungen mit ein. Darunter befanden sich 196 Proben aus erkrankten Augen, sowie 24 Proben aus gesunden und ophthalmologisch unauffälligen Augen von Pferden die wegen nicht-ophthalmologischer Erkrankungen euthanasiert werden mussten. 90 Proben stammen aus dem Kammerwasser, 130 Proben aus dem Glaskörper.

109 Proben stammten aus 84 Augen, die an ERU litten. 15 Proben stammten aus 12 Glaukomaugen. 6 Proben stammten aus 3 Augen, die sowohl unter ERU als auch

Glaukom litten. 12 Proben stammten aus 10 Augen, die an Appaloosauveitis erkrankt waren. 14 Proben stammten von 11 Augen, die an sonstigen (nicht das innere Auge betreffenden) Augenerkrankungen litten. Weitere 7 Proben wurden von 6 Augen entnommen deren Partnerauge an ERU erkrankt war, 6 Augenproben stammten aus 5 Augen, bei denen trotz ähnlicher Symptome eine ERU ausgeschlossen wurde. Zur Kontrolle wurden 24 Proben von 19 gesunden Augen untersucht.

Zusätzliche 27 Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen von 26 Pferden wurden nachträglich, auf Basis der in dieser Studie erhobenen Ergebnisse, ausfindig gemacht, um sie gesondert und explizit hinsichtlich des Zusammenhangs von SAA mit einer Glaukomentstehung nach ERU zu untersuchen. Diese Probengruppe ging daher nicht in die statistische Gesamtauswertung mit ein.

Tab. III-1: 220 intraokulare Proben aus 177 Augen von 152 Pferden

Vorstellungsgrund	Pferde [n]	Augen [n]	KW [n]	GK [n]	Proben gesamt [n]
augengesund (Kontrolle)	14	19	17	7	24
ERU	75	84	31	78	109
Glaukom	9	12	11	4	15
ERU + Glaukom	3	3	3	3	6
Tigerschecken	8	10	9	3	12
sonstige Augenerkrankung	10	11	10	4	14
ERU Partnerauge	2 (4 bereits unter ERU)	6	6	1	7
V.a. ERU aber negativ	5	5	3	3	6
<i>gesamt [n]</i>	<i>126</i>	<i>150</i>	<i>90</i>	<i>103</i>	<i>193</i>
ERU (nachträglich hinsichtlich Glaukomentwicklung untersucht)	26	27	/	27	27
<i>gesamt [n]</i>	<i>152</i>	<i>177</i>	<i>90</i>	<i>130</i>	<i>220</i>

2. Befunderhebung

2.1. Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung wurde überwiegend durch die Verfasserin selbst, oder in Einzelfällen durch erfahrene tierärztliche Mitarbeiter der chirurgischen Klinik für Pferde, durchgeführt und dokumentiert.

Im Zuge der Anamnese wurde die Anzahl der abgelaufenen Entzündungsschübe am betroffenen Auge erfragt und erhoben, wie viel Zeit seit dem letzten Schub in etwa vergangen war.

Die Untersuchung der Augen wurde in einem abgedunkelten, ruhigen Raum durchgeführt. Zunächst wurden die Augen sowie deren Adnexen adspektorisch und seitenvergleichend auf auffallende Veränderungen wie Lidschwellung, Tränenspur oder einen deutlich verkleinert oder vergrößert erscheinenden Augapfel untersucht. Anschließend wurden die Konjunktiven, die Kornea, die vordere Augenkammer, die Iris sowie der Pupillar- und der Fundusreflex mittels auffallenden Lichtes beurteilt („Hammerlampe“, Fa. Karl Zeiss). Um Linse, Glaskörper, Netzhaut und Fundus einzusehen, wurde ein direktes Ophthalmoskop („BETA 200“, Fa. Heine) zur Hilfe genommen. In den meisten Fällen wurde die Pupille mittels des kurzwirksamen Mydriatikums Tropicamid („Mydriatikum Stulln“, Fa. Pharma Stulln) vorübergehend weitgestellt, um den Glaskörperraum und den Augenhintergrund vollständig untersuchen zu können. War es aufgrund von Pupillenspasmus, Synechien, einer maturen Katarakt oder hochgradiger Trübung des Glaskörpers nicht möglich den Augenhintergrund einzusehen, wurde zusätzlich eine ultrasonographische Untersuchung durchgeführt (Logig P6, GE Healthcare, Fa. Scil, Viernheim). Bestand außerdem der Verdacht auf ein Glaukom wurde der intraokulare Druck mittels Applanationstonometrie (Tono-Pen Avia® Vet, Fa. Reichert) bestimmt. Hierzu wurde die Hornhaut mit einem Oberflächenanästhetikum betäubt (Proparacain-POS, Fa. Ursapharm), um eine schmerzfreie Messung ohne Abwehrbewegungen zu ermöglichen.

2.2. Einteilung der Pferdeaugen in Gruppen anhand von Anamnese und erhobenen Befunden

Auf Basis der bei der Augenuntersuchung erhobenen Befunde wurden die Augen in folgende Kategorien eingeteilt:

„Kontrolle“ – ophthalmologisch ohne Befund

In die Kontrollgruppe gingen gesunde Augen von Pferden ein, die aufgrund anderer schwerwiegender Erkrankungen euthanasiert wurden. Diese Augen waren vorberichtlich nie erkrankt gewesen und zum Zeitpunkt der Untersuchung ophthalmoskopisch vollkommen unauffällig und ohne pathologische Veränderungen.



Abb. III-4: gesundes Pferdeauge: Lidspalte geöffnet, Hornhaut transparent, Pupille durch Gabe eines Mydriatikums maximal weit, blauer Fundusreflex (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

„ERU“

Eine **Equine Rezidivierende Uveitis** wurde diagnostiziert, wenn einerseits vorberichtlich von mehreren Entzündungsschüben am selben Auge berichtet wurde und zudem die Augenuntersuchung Anzeichen auf einen akuten Schub bzw. auf zuvor abgelaufene, innere Augenentzündungen erbrachte. Die folgenden Symptome wurden zur Diagnosestellung herangezogen: Abwehrtrias, bestehend aus Epiphora, Blepharospasmus und Photophobie. Gelblich-grüner Fundusreflex, gerötete Konjunktiven, diffus getrübe Hornhaut mit zirkulärer Blutgefäßeinsprossung, Fibrin- bzw. Hypopyon in der vorderen Augenkammer, Miosis, hintere Synechien und Irisresiduen, partielle und mature Linsentrübungen,

Präzipitate auf der Linsenrückfläche, diffuse „schmutzige“ Trübung des Glaskörpers bzw. entzündliche Einlagerungen im Glaskörper, Netzhautfalten, Netzhautablösung, chorioretinitische Narben („Bullethole Lesions“).

Alle 136 dieser Gruppe zugeordneten Proben sind positiv auf Leptospiren getestet. Bei Augen aus denen sowohl Kammerwasser- als auch Glaskörper entnommen wurden - jedoch nur eines dieser Medien auf Leptospiren untersucht wurde, konnte die jeweilige andere Probe im Falle eines positiven Bakteriennachweises ebenfalls der Diagnose ERU zugeordnet werden, da sich der Leptospirentiter in Kammerwasser und Glaskörper nachgewiesenermaßen weitestgehend entspricht (WOLLANKE, 2002; GESELL et al., 2006).



Abb. III-5: Auge mit akuter ERU: deutliche, zirkuläre Vaskularisation und diffuse Trübung der Hornhaut, koaguliertes Fibrin in der vorderen Augenkammer sowie in der Pupillenöffnung, Pupille in Miosis (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

„Glaukom“

Bei 12 Augen lagen Bändertrübungen, ein (diffuses) Hornhautödem, ein vergrößerter Bulbus, Linsen(sub)luxationen, ein in stressfreier Umgebung gemessener, erhöhter IOD (≥ 30 mmHg) oder eine Kombination aus den genannten Befunden vor. Hier wurde ein **Glaukom** diagnostiziert.



Abb. III-6: Am Glaukom erkranktes Auge mit hochgradigem diffusem und typischerweise bläulich verfärbtem Hornhautödem

„ERU + Glaukom“

Drei Augen waren vorberichtlich bereits an ERU erkrankt bzw. sogar einer Vitrektomie unterzogen worden, und einige Zeit später zusätzlich an einem Glaukom erkrankt.

Tigerschecken - Uveitis („Tigerschecken“)

Appaloosas und Knabstrupper wurden oftmals mit Augenveränderungen vorgestellt, die infolge einer chronisch-schleichenden Entzündung zu hinteren Synechien, Linsentrübungen, Netzhautfalten oder einer Phthisis bulbi geführt hatten. Häufig wurden vorberichtlich keine schmerzhaften Entzündungsschübe beobachtet, so dass viele Pferde erst vorgestellt wurden als sich für den Besitzer deutliche Anzeichen einer Sehbehinderung eingestellt hatten. Bei sämtlichen der in diese Studie eingegangenen Augen, aus denen auf Wunsch der Besitzer Kammerwasser entnommen wurde, fielen die Untersuchungen auf Leptospiren negativ aus. Als Diagnose wurde in diesen 10 Fällen eine sog. **Tigerschecken-Uveitis** gestellt.



Abb. III-7: Tigerschekken-Uveitis: das Auge weist eine getrübbte Hornhaut, endothelial anhaftende Fibrinreste sowie eine unregelmäßig geformte Pupille aufgrund ausgeprägter hinterer Synechien auf, die Linse zeigt eine beginnende Katarakt (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

„Sonstige“

14 Proben aus Augen mit sonstigen, das äußere bzw. das innere Auge betreffenden Erkrankungen. Hier runter fielen Keratokonjunktivitiden, Keratitiden, rezidivierende Hornhautdefekte, Tumorerkrankungen (Plattenepithelkarzinom), mature Katarakt oder chronische Veränderungen am inneren Auge mit vermutlich traumatischer Genese.

„ERU Partnerauge“

Sieben Proben stammen von bis dato gesunden Augen, aus denen im Zuge der Vitrektomie des erkrankten Partnerauges zur Kontrolle eine Kammerwasserprobe entnommen wurde. Sie wurden einer eigenen Gruppe zugeordnet um eine Verfälschung der SAA-Werte durch das bereits erkrankte andere Auge auszuschließen. Alle Proben dieser Gruppe waren negativ auf Leptospiren getestet worden und somit nicht an ERU erkrankt.



Abb. III-8: Linkes Auge an ERU erkrankt (deutlich zu sehen: der schmutzig-gelbe Fundusreflex), rechtes Auge bisher unauffällig (blauer Fundusreflex) (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

Verdacht auf ERU negativ

Proben aus Augen, die entweder Symptome oder chronische Veränderungen am Auge vergleichbar mit einer ERU aufwiesen, allerdings negativ auf Leptospiren getestet wurden und auch nicht in die Kategorie „Tigerschecken Uveitis“ fielen, wurden der Gruppe „V.a. ERU aber negativ“ zugeordnet.

Der **Entzündungszustand zum Zeitpunkt der Probennahme** wurde anhand der vorliegenden Augenbefunde eingeteilt in:

akut / subakut : Wiesen die Augen bei Vorstellung Anzeichen eines akuten Entzündungsschubes auf, oder waren trotz ausgiebiger antiphlogistischer Vorbereitung auch zum Zeitpunkt der Probenentnahme nicht vollständig reizfrei, wurden sie dieser Gruppe zugeordnet. Kriterien waren: ggr. diffus getrübe Hornhaut, Fibrinreste in der vorderen Augenkammer, nicht vollständig dilatierte Pupille trotz Behandlung mit Atropin, schmutzig-gelber Fundusreflex, Glaskörpertrübung, weniger als 7 Tage seit Abklingen des letzten Entzündungsschubes bzw. ein deutlich erhöhter IOD zum Zeitpunkt der Probennahme mit ödematisierter Hornhaut

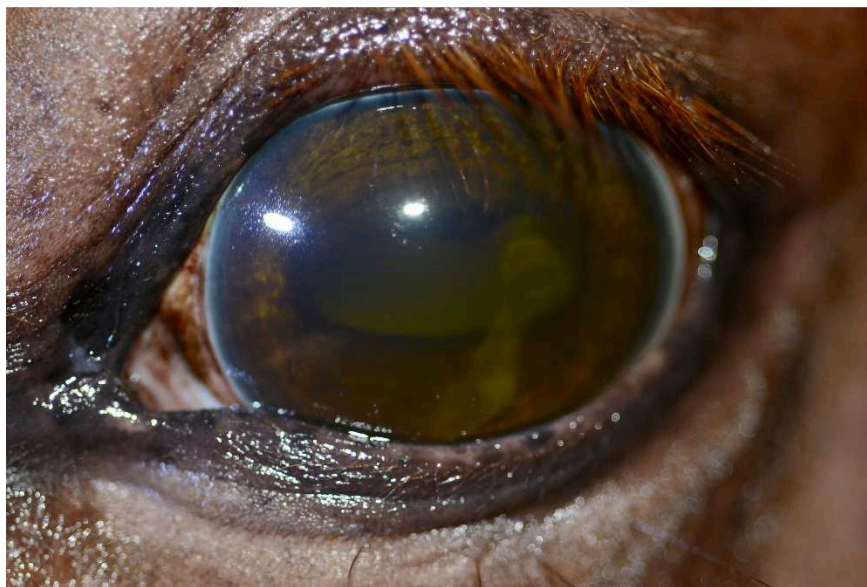


Abb. III-9: Auge mit akuter Uveitis und getrübttem Kammerwasser, Fibrineinlagerung, eng gestellter Pupille sowie schmutzigem grünlich-gelbem Fundusreflex aufgrund der stark getrübbten Medien (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

keine Entzündungsanzeichen / chronisch: hierrunter fielen Augen, die zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung reizlos waren und keine ophthalmoskopischen Hinweise auf eine akut vorliegende Entzündung hatten. Sie wiesen Veränderungen chronischer Natur wie z. B. Synechien, Linsentrübungen, wolkige Einlagerungen im Glaskörper, Netzhautfalten oder ein seit längerem bestehender erhöhter IOD auf.

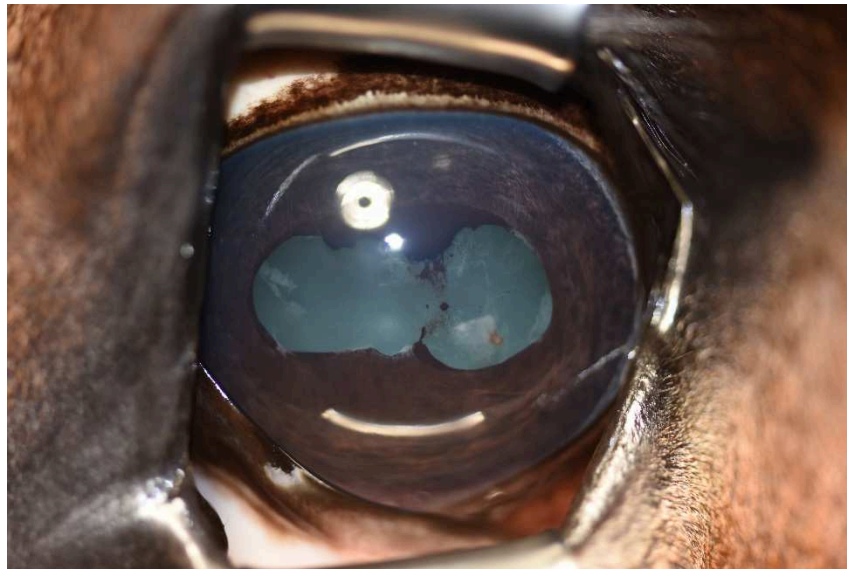


Abb. III-10: Ein an chronischer ERU erkranktes Auge mit zirkulären posterioren Synechien und deutlich sichtbaren Linsentrübungen; keine Hinweise auf eine akute Entzündung (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

Anhand der diffusen *Glaskörpertrübung* bzw. den *entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper* zum Zeitpunkt der Vorstellung wurden die Augen in Gruppen eingeteilt. Es wurde differenziert zwischen einem klaren und einem getrübbten Glaskörper, durch welchen der Augenhintergrund nur noch unscharf bzw. gar nicht mehr einzusehen war. Die Einlagerungen wurden unterteilt in: keine Einlagerungen, gering bis mittelgradige Einlagerungen und hochgradigen Einlagerungen. Als nicht beurteilbar galt, wenn der Glaskörperraum durch starke Linsentrübung oder Verklebungen nicht einsehbar war.

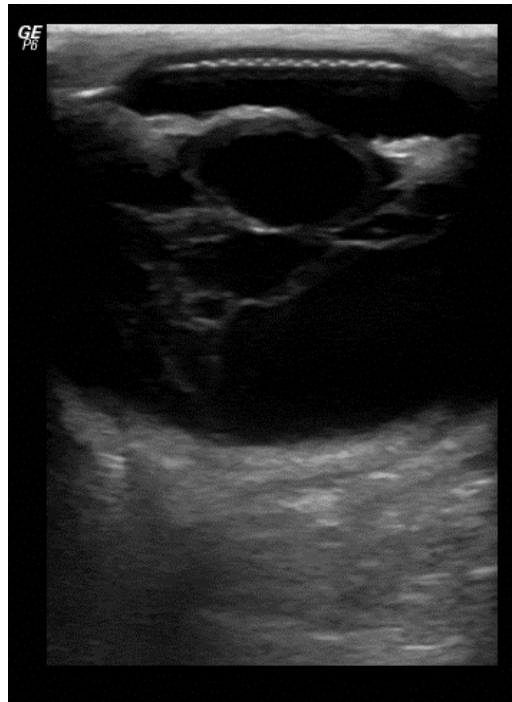


Abb. III-11: Ultrasonographisches Bild eines an ERU erkrankten Auges mit in Folge des niedrigen IODs gefälteltem Hornhautendothel, abgeflachter vorderer Augenkammer, deutlicher Kapselkatarakt und hochgradigen entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper

3. Probengewinnung

3.1. Kammerwasserproben

Bei Augen mit unklarem Vorbericht, bisher nur einem abgelaufenen Entzündungsschub, bei dem ein Trauma nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, oder bei Augen, die ophthalmologisch unauffällig waren wurde zur Diagnosestellung eine Kammerwasserprobe in Vollnarkose entnommen um sie auf Leptospiren zu testen. Teilweise fand diese Punktion auch im Zuge der Vollnarkose einer Vitrektomie statt, wenn auch das bis dato nicht erkrankte Partnerauge auf Bakterien untersucht werden sollte. Es wurden Gentamicin-Augentropfen sowie ein Lokalanästhetikum in das Auge geträufelt, dann mit einer sterilen 0,4 mm dicken Kanüle vom Limbus her in die vordere Augenkammer eingegangen und etwa 1ml Kammerwasser abgesaugt.



Abb. III-12: Entnahme von Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer; ebenfalls zu sehen ist ein ausgeprägtes Fibrinnetz in der vorderen Augenkammer (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)

3.2. Glaskörperproben

Bei den an ERU erkrankten Patienten wurde zur Prävention von weiteren schmerzhaften und destruktiven Entzündungsanfällen eine Pars-Plana Vitrektomie durchgeführt (WERRY und GERHARDS, 1992; GERHARDS und WOLLANKE, 2005). Die Operation erfolgte stets in einer entzündungsfreien Phase. Hierfür wurden die Augen vorbereitend drei Tage lang entzündungshemmend behandelt. Die Vorbehandlung bestand zum einen aus lokaler Applikation von dexamethasonhaltigen Augensalben (Corti-Biciron®, Fa. S&K Pharma oder Isopto-Max®, Fa. Alcon), zum anderen aus systemisch verabreichten nichtsteroidalen Antiphlogistika (Metacam, Fa. Boehringer Ingelheim oder Phenylbutariem, Fa. Riemser). Die Pupille wurde für eine bessere Einsicht in den Glaskörperraum mit Atropin weitgestellt (Atropin POS 0,5 %, Ursapharm). Im Falle von Verklebungen oder einem starken Pupillenkrampf wurde eine 2-prozentige Atropinsalbe (Marienapotheke, München) verwendet.

Die Glaskörperproben konnten im Zuge der Vitrektomie gewonnen werden. Über das Schlauchsystem des Vitrektomiegerätes, das etwa 14 mm oberhalb des Limbus

im Bereich der Pars plana hinter die Linse in den Glaskörper eingebracht wurde, konnten zu Beginn der Operation jeweils über einen Drei-Wegehahn etwa 4 ml unverdünntes Glaskörpermaterial steril aspiriert werden. Bei Augen, die aus therapeutischen Gründen bzw. post mortem enukleiert wurden, wurde die Pars plana freipräpariert und statt des Vitrektoms ein steriler Venenverweilkatheter in den Glaskörper eingebracht, um die Probe analog zur Vitrektomie zu gewinnen.

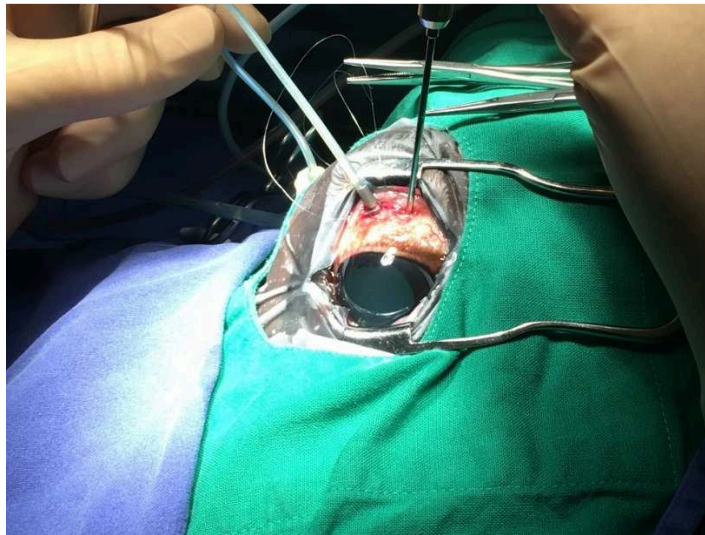


Abb. III-13: Glaskörpergewinnung mittels Double-Port Pars-Plana-Vitrektomie: Infusionskanüle und Vitrektom sind in den Glaskörper eingebracht und unter Sichtkontrolle können der Glaskörper und die Entzündungsprodukte entfernt und der Glaskörperraum gespült werden.

3.3. Probenentnahme post mortem

In einigen Fällen waren beide Augen eines Pferdes durch die massiven Entzündungsschübe so stark geschädigt, dass die Pferde aufgrund Ihrer Erblindung euthanasiert werden mussten. In diesen Fällen, genauso wie bei den in die Kontrollgruppe eingehenden intraokularen Proben von augengesunden Pferden, wurden die Kammerwasser- und Glaskörperproben direkt post mortem unter sterilen Bedingungen entnommen.

3.4. Serumproben

Von Pferden, welchen im Rahmen der klinischen Untersuchung (z. B. Untersuchung auf Narkosefähigkeit) Blut abgenommen wurde, konnte das überschüssige Serum zur Untersuchung auf Serum Amloid A genutzt werden. Die Blutproben für die Serumuntersuchung wurden in der Regel aus dem zur Narkoseeinleitung in die V. jugularis externa implantierten Venenverweilkatheter

(Braunüle MT® Luer Lock, Fa. Braun) entnommen. Von dem ablaufenden Blut wurden etwa 10 ml in einem Plastikröhrchen ohne Gerinnungshemmer (Fa. Sarstedt) aufgefangen. Nach dem Zentrifugieren wurde das Serum in ein weiteres steriles Röhrchen abpipetiert und eingefroren.

3.5. Probenaufbewahrung

Das Material, dass zur Untersuchung auf Leptospiren versendet werden sollte, wurde direkt nach Entnahme in sterile Kunststoffröhrchen (1,5 ml Mikroröhre PCR-PT, Fa. SARSTEDT) abgefüllt und noch am selben Tag in die jeweiligen Labore verschickt.

Die Proben für die Untersuchung auf Serum Amyloid A wurden ebenfalls gleich nach der Gewinnung in die selben sterilen Behältnisse abgefüllt, beschriftet und bis zur Laboruntersuchung im Gefrierschrank bei -17 Grad Celsius aufbewahrt.

4. Probenauswertung

4.1. Probenfarbe

Die Proben wurden direkt nach der Entnahme makroskopisch anhand ihrer Farbe bewertet. Die Farbabstufungen fielen folgendermaßen aus: 0 = transparent, 1 = blassgelb, 2 = dunkelgelb.



Abb. III-14: Aufbewahrung der Proben nach Entnahme. Links: transparente Kammerwasserprobe, rechts: dunkelgelb getrübt Glaskörperprobe

4.2. Untersuchung auf Leptospiren

Die Kammerwasser- bzw. Glaskörperproben wurden dem Klinikstandard entsprechend per Kurier zur Untersuchung in Fremdlabore geschickt, um die Leptospiren als tatsächliche Ursache der Uveitis zu ermitteln. Für die PCR (Polymerase-Chain-Reaction) zum Nachweis der Bakterien-DNA wurde stets das IDEXX Vetmed-Labor, Ludwigsburg beauftragt. Der Nachweis von Antikörpern fand im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Oberschleißheim statt. Hierfür wurde zunächst eine MAR (Mikroagglutinationsreaktion) durchgeführt. Fiel diese negativ aus, wurden die Proben zusätzlich mittels ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) untersucht.

4.3. Serum Amyloid A

Die Bestimmung des SAA-Gehaltes der Proben fand im LABOKLIN Labor (Bad Kissingen) mittels des *Multispecies SAA ELISA Kit* der Firma Tridelta Development Ltd., Bray, Ireland statt. Bei diesem Test handelt es sich um einen sog. Festphasen- bzw. Sandwich-ELISA. Die kleinen Schälchen („wells“) der Microtiterstreifen sind mit einem SAA-spezifischen monoklonalen Antikörper beschichtet. Hier hinein werden die zu untersuchenden Proben sowie Kalibratoren mit bekanntem SAA-Gehalt verbracht und nach Zugabe eines durch HRP (Horseradish-Peroxidase) markierten anti-SAA Antikörpers bei 37° inkubiert. Vorhandenes SAA wird zwischen dem Antikörper auf der beschichteten Microplatte und dem markierten HRP-Antikörper gebunden. Schließlich wird die Platte gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen. Nach der Zugabe von Tetramethylbenzidin als Chromogen, entsteht, aktiviert durch die Peroxidase, ein blauer Farbstoff dessen Stärke proportional zum SAA-Gehalt der untersuchten Proben ist. Die SAA-Konzentrationen werden Anhand einer Kalibrierungskurve aus den gemessenen Absorptionswerten abgeleitet.²

Vom Labor wird für das Pferd ein Referenzwert von < 7 µg/ml für Serumproben angegeben. Ein Referenzwert für Augenmedien existiert bis dato nicht.

² Instructions for use (Tridelta L.D. Phase Range Multispecies SAA ELISA kit)

5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der Untersuchungen wurde auf Ebene der beprobten Augen ($n = 150$) durchgeführt. Da bei 24 Pferden Proben aus beiden Augen in die Studie eingingen, wurde zusätzlich eine Untersuchung auf Patientenebene durchgeführt ($n = 126$), um individuelle Unterschiede der einzelnen Tiere zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Augen- und Patientenebene fielen nicht unterschiedlich aus, daher wurden die Ergebnisse nachfolgend anhand der Augenebene dargestellt und diskutiert.

Bei sehr kleinen Fallzahlen, wie sie in einigen hier betrachteten Untergruppen vorlagen - insbesondere bei besonders seltenen Ereignissen, erfolgte eine rein beschreibende Darstellung und es wurde auf statistische Tests hinsichtlich Unterschiede und Abhängigkeiten verzichtet.

Da der angewandte ELISA zur Bestimmung der Serum Amyloid A Konzentration Werte kleiner als $< 0,1 \mu\text{g/ml}$ nicht auszuwerten vermag, wurden allen Proben mit diesem vom Labor angegebenen Ergebnis zur statistischen Auswertung ein SAA-Wert von $0,05 \mu\text{g/ml}$ zugewiesen.

Die gemessenen SAA-Konzentrationen wurden anhand von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen dargestellt und die Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Bei signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung wurden mittels U-Test nach Mann und Whitney zwei unabhängige Stichproben auf Unterschiede geprüft. Lagen mehr als zwei Stichproben vor, wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Zeigten sich signifikante Globaleffekte, erfolgten Post-Hoc Paarvergleiche mittels U-Test.

Um die Korrelation zweier Parameter zu testen, wie zum Beispiel den SAA-Gehalt in Serum und Augenproben, wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient berechnet.

Zur Bestimmung eines SAA-Cut-Off Wertes bei Equiner Rezidivierender Uveitis wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse angewandt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5 % zu Grunde gelegt und zweiseitig getestet. Die Ergebnisse haben beschreibenden und explorativen Charakter, da eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen nicht durchgeführt wurde. Die statistischen

Berechnungen wurden mittels IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) bzw. MedCalc64 (MedCalc Software bvba) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Deskriptive Statistik

1.1. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim augengesunden Pferd

Die intraokularen Proben von augengesunden Pferden wurden post mortem entnommen, nachdem das Pferd aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass der mediane SAA-Gehalt in Proben aus gesunden Augen unterhalb der Messgrenze von 0,1 µg/ml liegt, und somit in gesunden Augen kein SAA zu finden ist.

Tab. IV-1: SAA-Werte (µg/ml) bei augengesunden Pferden in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben

SAA in [µg/ml]	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	17	0,51	1,24	0,05	3,81	0,05
GK	7	0,07	0,04	0,05	0,16	0,05
Serum	8	108,06	156,61	1,18	350,8	10,09

Bei der Kammerwasserprobe mit dem erhöhten SAA-Gehalt von 3,81 µg/ml handelt es sich vermutlich um einen „Ausreißer“. Die Kammerwasserflüssigkeit stammt aus einem ophthalmologisch unauffälligem Auge, allerdings wies die Probe nach der Entnahme eine geringgradige Verfärbung auf. Möglicherweise bestand hier eine schwelende intraokulare Erkrankung die sich zum Zeitpunkt der Augenuntersuchung noch nicht klinisch manifestiert hatte.

1.2. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim augenkranken Pferd

Hier finden sich alle Proben aus erkrankten Augen zusammengefasst, wobei die Erkrankungen sowohl das äußere Auge (Konjunktiva, Hornhaut) als auch das innere Auge betrafen. Es fällt auf, dass die medianen SAA-Werte von Kammerwasser und Glaskörper deutlich höher sind als die SAA-Konzentrationen in intraokularen Proben aus gesunden Augen. Dass in dieser Untersuchung der SAA-Median im Glaskörper deutlich höher ausfällt als im Kammerwasser, könnte an dem hohen Anteil von Glaskörperproben aus an ERU erkrankten Augen in dieser Gruppe liegen, während in die Kammerwassergruppe deutlich mehr Vorstellungsgründe eingingen die nicht mit einer erhöhten SAA-Produktion einhergehen (siehe unten).

Tab. IV-2: SAA-Werte ($\mu\text{g/ml}$) bei erkrankten Augen in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	73	14,62	42,66	0,05	285,64	0,75
GK	96	28,5	60,94	0,05	308,3	4,98
Serum	81	84,51	237,33	0,05	1073,2	3,32

1.3. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Erkrankungen des inneren Auges

Hier wurden Proben aus Augen zusammengefasst, die ausschließlich an Erkrankungen der inneren Augenstrukturen litten. Dazu zählen die ERU, die Tigerschecken-Uveitis und das Glaukom bzw. eine Kombination aus Uveitis und Glaukom. Es zeigten sich sowohl in Kammerwasser- als auch in Glaskörperproben deutlich erhöhte mediane SAA-Konzentrationen.

Tab. IV-3: SAA-Werte ($\mu\text{g/ml}$) in Augenproben von Erkrankungen des inneren Auges in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	54	19,42	48,78	0,05	285,64	2,31
GK	88	31,04	63,06	0,05	308,3	5,64
Serum	61	69,62	216,64	0,05	1073,2	3,26

1.4. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Equiner Rezidivierender Uveitis (ERU)

In Proben aus an ERU erkrankten Augen konnten ebenfalls deutlich erhöhte SAA-Gehalte gemessen werden. Auffallend ist der Unterschied im medianen Gehalt von Kammerwasser ($\bar{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$) und Glaskörper ($\bar{x} = 6,56 \mu\text{g/ml}$). Da eine Kammerwasseruntersuchung hauptsächlich dann durchgeführt wird, wenn die ophthalmoskopischen Befunde nicht eindeutig oder gravierend genug sind um die Diagnose einer ERU zu stellen, liegt die Erklärung für die etwas niedrigeren SAA-Werte im Kammerwasser möglicherweise am besseren Zustand der Augen, aus denen das KW stammt.

Tab. IV-4: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasser- und Glaskörperproben aus Augen, die unter einer Equinen Rezidivierenden Uveitis litten ($n = 109$)

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	31	26,69	59,04	0,05	285,64	3,00
GK	78	35,09	66,90	0,05	308,30	6,56

1.5. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt beim Glaukom

In Kammerwasser- und Glaskörperproben aus Augen die an einem Glaukom litten, zeigt sich lediglich im Glaskörper ein erhöhter SAA-Gehalt ($\tilde{x} = 0,94 \mu\text{g/ml}$), der mediane Gehalt des Kammerwassers liegt unterhalb der Messgrenze ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-5: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasser- und Glaskörperproben von Augen, die an einem Glaukom erkrankt waren ($n = 15$)

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	11	0,90	1,89	0,05	6,26	0,05
GK	4	1,41	1,74	0,05	3,70	0,94

1.6. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei ERU und Glaukom

In Proben aus Augen die sowohl an einer ERU als auch einem Glaukom litten, fielen vorallem im Kammerwasser hohe SAA-Werte auf ($\tilde{x} = 7,20 \mu\text{g/ml}$). Der mediane Gehalt der Glaskörper war deutlich niedriger ($\tilde{x} = 0,99 \mu\text{g/ml}$) aber dennoch erhöht. Die hohen Werte im Kammerwasser lassen sich durch einen akut aufgetretenen Uveitisschub bei zwei der drei Augen kurz vor Probenentnahme erklären.

Tab. IV-6: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasser- und Glaskörperproben aus Augen, die sekundär zu einer ERU an einem Glaukom erkrankt waren ($n = 6$)

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	3	5,16	3,62	0,98	7,31	7,20
GK	3	2,14	2,85	0,05	5,39	0,99

1.7. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Tigerschecken-Uveitis

SAA-Gehalt in Proben aus Augen, die von einer schleichenden und oftmals wenig schmerzhaften, vermutlich genetisch bedingten, Uveitis betroffen waren. Die Pferde, von denen die Proben stammten, wiesen allesamt die mit dieser Erkrankung assoziierte tigerscheckenartige Fellfärbung auf und hatten vorberichtlich wenig bis gar keine Schmerzsymptome am Auge gezeigt. Hier fielen deutlich höhere SAA-Konzentrationen im Kammerwasser ($\bar{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$) auf als im Glaskörper ($\bar{x} = 0,38 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-7: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Proben von Augen die an einer Tigerschecken-Uveitis erkrankt waren ($n = 12$)

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	9	13,11	26,17	0,05	82,15	5,21
GK	3	0,58	0,50	0,21	1,14	0,38

1.8. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Augen mit Verdacht auf ERU

SAA-Gehalt in Augen, bei denen aufgrund der beobachteten Symptome oder der chronischen Veränderungen der Verdacht auf eine Equine Rezidivierende Uveitis bestand, diese Diagnose jedoch anhand eines negativen Tests auf Leptospiren nicht bestätigt werden konnte. Es zeigte sich, dass intraokulare Proben aus Augen mit unbestätigtem ERU-Verdacht sowohl im Kammerwasser ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) als auch im Glaskörper ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) sehr niedrige SAA-Konzentrationen aufwiesen.

Tab. IV-8: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Proben von Augen mit negativem ERU Befund ($n = 6$)

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	3	4,16	7,12	0,05	12,38	0,05
GK	3	0,71	1,15	0,05	2,04	0,05

1.9. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei sonstigen Augenerkrankungen

Kammerwasser- und Glaskörperproben von Augen, die unter diversen Erkrankungen litten, ERU, Tigerschecken-Uveitis und das Glaukom ausgenommen. Es kamen Keratokonjunktivitiden, Keratitiden, rezidivierende Hornhautdefekte, Tumorerkrankungen (Plattenepithelkarzinom), mature Katarakt oder chronische Veränderungen am inneren Auge, vermutlich traumatischer Genese, vor. Die Ergebnisse zeigen, dass Augenerkrankungen die lediglich das äußere Auge betreffen, bzw. chronische Veränderungen im Augeninneren die nicht auf einer Uveitis basieren, keine erhöhten SAA-Konzentrationen hervorrufen. In dieser Gruppe lagen die medianen SAA-Gehalte für Kammerwasser und Glaskörper jeweils unterhalb der Messgrenze von 0,1 µg/ml.

Tab. IV-9: SAA-Gehalt (µg/ml) in Augen mit diversen, nicht Uveitis-bedingten, Erkrankungen (n = 14)

SAA in [µg/ml]	n	Mittelwert	Standart- abweichung	Minimum	Maximum	Median
KW	10	0,36	0,76	0,05	2,44	0,05
GK	4	0,58	1,06	0,05	2,17	0,05

1.10. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei verschiedenen Augenerkrankungen (Übersicht)

Kammerwasser

Bei den Kammerwasseruntersuchungen wiesen die Augen, die sowohl an einer ERU als auch einem Glaukom litten, die höchsten medianen SAA-Werte auf ($\tilde{x} = 7,20 \mu\text{g/ml}$), gefolgt von den Proben aus Augen die an einer Tigerschecken-Uveitis ($\tilde{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$) bzw. einer ERU ($\tilde{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$) litten.

Tab. IV-10: Serum Amyloid A ($\mu\text{g/ml}$) Gehalt in Kammerwasserproben von Pferden bei diversen Augenerkrankungen ($n = 73$)

SAA im KW [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU	31	26,69	59,04	0,05	285,64	3,00
Glaukom	11	0,90	1,89	0,05	6,26	0,05
ERU+Glaukom	3	5,16	3,62	0,98	7,31	7,20
Tigerschecke	9	13,11	26,17	0,05	82,15	5,21
sonst. Augenerkrankung	10	0,36	0,76	0,05	2,44	0,05
ERU Partnerauge	6	0,44	0,94	0,05	2,36	0,05
V.a. ERU neg.	3	4,16	7,12	0,05	12,38	0,05

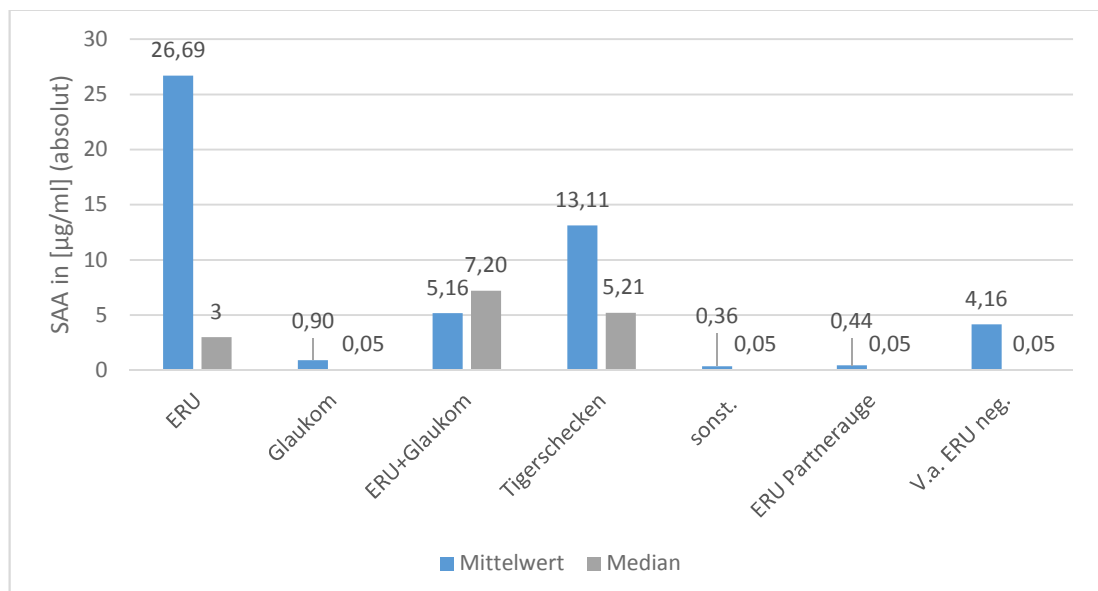


Abb. IV-1: SAA-Gehalt in Kammerwasserproben bei verschiedenen Augenerkrankungen

Glaskörper

Die mit Abstand höchsten SAA-Werte im Glaskörper wiesen die an ERU erkrankten Augen auf. Außerdem erhöht waren die SAA-Werte in Glaskörperproben aus Augen die an einem Glaukom litten, Augen die sowohl an einem Glaukom als auch an einer ERU erkrankt waren und Augen die an einer Tigerschecken-Uveitis erkrankt waren.

Tab. IV-11: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper bei verschiedenen Augenerkrankungen (n = 123)

SAA im GK [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU	78	35,09	66,90	0,04	308,30	6,56
Glaukom	4	1,41	1,74	0,05	3,70	0,94
ERU+Glaukom	3	2,14	2,85	0,05	5,39	0,99
Tigerschecke	3	0,58	0,50	0,21	1,14	0,38
sonst. Augenerkrankung	4	0,58	1,06	0,05	2,17	0,05
ERU Partnerauge	1	0,05	-	0,05	0,05	-
V.a. ERU neg.	3	0,71	1,15	0,05	2,04	0,05

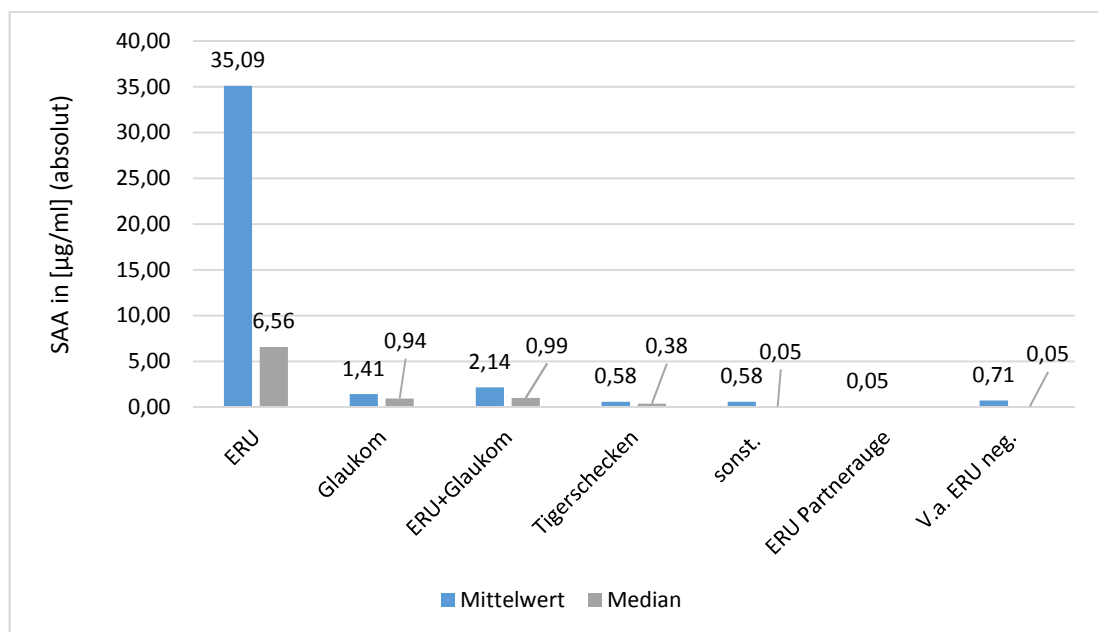


Abb. IV-2: SAA-Gehalt in Glaskörperproben bei verschiedenen Augenerkrankungen

Übersicht über die medianen Kammerwasser- und Glaskörperwerte verschiedener Vorstellungsgründe

Die höchsten medianen SAA-Konzentrationen waren in Kammerwasserproben aus Augen, die sowohl an einer ERU als auch einem Glaukom litten ($\bar{x} = 7,20 \mu\text{g/ml}$) nachzuweisen, gefolgt von den Proben aus Augen die an einer Tigerschecken-Uveitis ($\bar{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$) bzw. einer ERU ($\bar{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$) litten.

Bei den Glaskörperproben zeigten sich die mit Abstand höchsten medianen SAA-Werte in Proben die aus an ERU erkrankten Augen stammten.

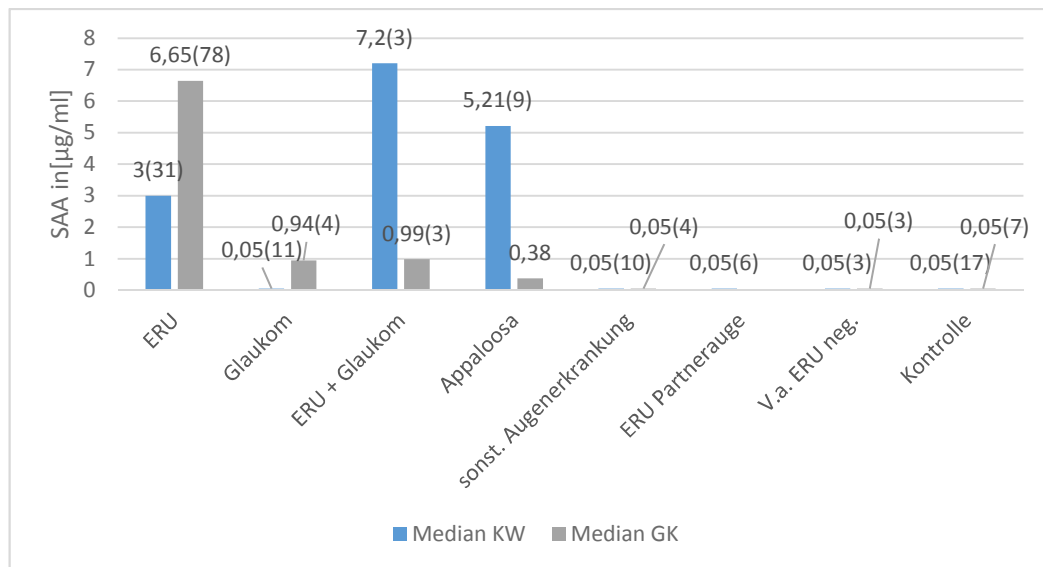


Abb. IV-3: Mediane SAA-Werte der verschiedenen Vorstellungsgründe für KW und GK, in Klammern die jeweilige Probenanzahl

1.11. Serum Amyloid A - Gehalt in Kammerwasser- und Glaskörperproben die aus dem gleichen Auge stammen

In diese Studie gingen 43 Probenpaare, bestehend aus je einer Kammerwasser- und einer Glaskörperprobe aus dem gleichen Auge, ein. Es kamen Augen aller oben genannter Vorstellungsgründe vor.

Beim Vergleich der Probenpaare fällt auf, dass, bis auf drei Ausnahmen, stets beide SAA-Werte entweder unterhalb der Messgrenze lagen oder beide SAA-Werte erhöht waren. Der Faktor um den der SAA-Gehalt in KW und GK erhöht war, variierte jedoch teilweise zwischen den beiden Proben – selbst wenn diese zum selben Zeitpunkt entnommen wurden.

Bei zwei Augen die von dieser Beobachtung abwichen, waren die SAA-Gehalte des Kammerwassers erhöht und die SAA-Konzentration des Glaskörpers lag unterhalb der Messgrenze. Bei Auge 89 (SAA KW 7,31 µg/ml; SAA GK < 0,1 µg/ml) waren beide Proben zur selben Zeit entnommen worden, das Auge hatte kurz vorher einen Uveitisschub erfahren und litt zusätzlich an einem Glaukom. Auge 104 (SAA KW 1,46 µg/ml; SAA GK < 0,1 µg/ml) litt ebenfalls einem Glaukom. Im Fall von Auge 110 lag der SAA-Gehalt des Kammerwassers unterhalb der Messgrenze (< 0,1 µg/ml) und die SAA-Konzentration im Glaskörper war erhöht (3,70 µg/ml) (siehe **Tab. XI-1**).

1.12. Serum Amyloid A - Gehalt im Serum bei verschiedenen Augenerkrankungen

Bei 76 Augenpatienten konnten zusätzlich zu den intraokularen Proben Serumproben auf den Gehalt von Serum Amyloid A untersucht werden.

Tab. IV-12: Serum Amyloid A Gehalt (µg/ml) in Serumproben von Pferden in Abhängigkeit der Diagnose

SAA im Serum [µg/ml]	n	Mittelwert	Standart-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU	51	68,37	226,94	0,05	1073,20	3,00
Glaukom	5	6,71	8,34	0,05	18,79	1,95
ERU+Glaukom	1	7,04		7,04	7,04	
Tigerschecke	4	179,97	236,77	0,66	504,80	107,21
sonst. Augenerkrankung	11	117,36	253,14	0,05	849,70	16,72
V.a. ERU neg.	4	18,50	30,81	2,15	64,70	3,57

Vor allem die Tigerschecken fielen durch deutlich erhöhte SAA-Werte im Serum auf ($\tilde{x} = 107,21$ µg/ml). Auch die Pferde in der Gruppe der sonstigen Augenerkrankungen hatten erhöhte SAA-Konzentrationen im Serum ($\tilde{x} = 16,72$ µg/ml). Pferde die an einer ERU erkrankt waren, wiesen mediane SAA-Gehalte innerhalb des Referenzbereiches für Serum (< 7 µg/ml) auf. Der äußerst hohe Maximalwert in der ERU Gruppe stammt von einem Pferd, dass zwei Wochen zuvor an einem akuten Uveitisschub erkrankt war - zum Zeitpunkt der Blutentnahme jedoch keine akuten Entzündungsanzeichen am Auge aufwies. Das Pferd stand unter systemischer antiphlogistischer Therapie, war bei ungestörtem Allgemeinbefinden und wies keine Anzeichen einer systemischen Erkrankung auf,

die den hohen SAA-Blutwert erklären würden.

2. Explorative Statistik

2.1. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit vom Geschlecht

Kammerwasser

Die Untersuchung des SAA-Gehaltes in Kammerwasserproben von Stuten, Hengsten und Wallachen ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Kruskal-Wallis Test, $p = 0,793$).

Tab. IV-13: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben abhängig vom Geschlecht

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
Stute	37	6,69	16,77	0,05	82,15	0,76
Hengst	9	13,04	35,23	0,05	106,83	0,38
Wallach	43	16,54	51,56	0,05	285,64	0,05

Glaskörper

Wie bei den Kammerwasserproben ist auch bei den Glaskörperproben kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt zwischen den Geschlechtern Stute ($\tilde{x} = 5,36 \mu\text{g/ml}$), Hengst ($\tilde{x} = 1,56 \mu\text{g/ml}$) und Wallach ($\tilde{x} = 2,04 \mu\text{g/ml}$) feststellbar (Kruskal-Wallis Test; $p = 0,596$).

Tab. IV-14: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper abhängig vom Geschlecht

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
Stute	40	25,71	49,96	0,05	189,06	5,36
Hengst	12	22,22	47,16	0,04	166,09	1,56
Wallach	51	28,26	68,68	0,05	308,30	2,04

2.2. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt im gesunden und im erkrankten Auge

2.2.1. Vergleich der intraokularen Serum Amyloid A - Konzentration von gesunden und erkrankten Augen im Allgemeinen

Kammerwasser

Insgesamt 90 Kammerwasserproben von erkrankten Augen (ERU, Glaukom, Tigerschecken-Uveitis, Augen mit ERU-ähnlichen Symptomen, sonstige Augenerkrankungen) sowie von gesunden Augen aus der Kontrollgruppe wurden auf ihren SAA-Gehalt untersucht. Hierbei zeigt sich ein signifikant höherer Gehalt an SAA in den Proben von erkrankten Augen ($\tilde{x} = 0,75 \mu\text{g/ml}$) als in Proben aus gesunden Augen ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,011$).

Tab. IV-15: Serum Amyloid A Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von Pferden mit gesunden bzw. mit erkrankten Augen

SAA im KW [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
erkrankte Augen	73	14,62	42,66	0,05	285,64	0,75
Kontrolle	17	0,51	1,24	0,05	3,81	0,05

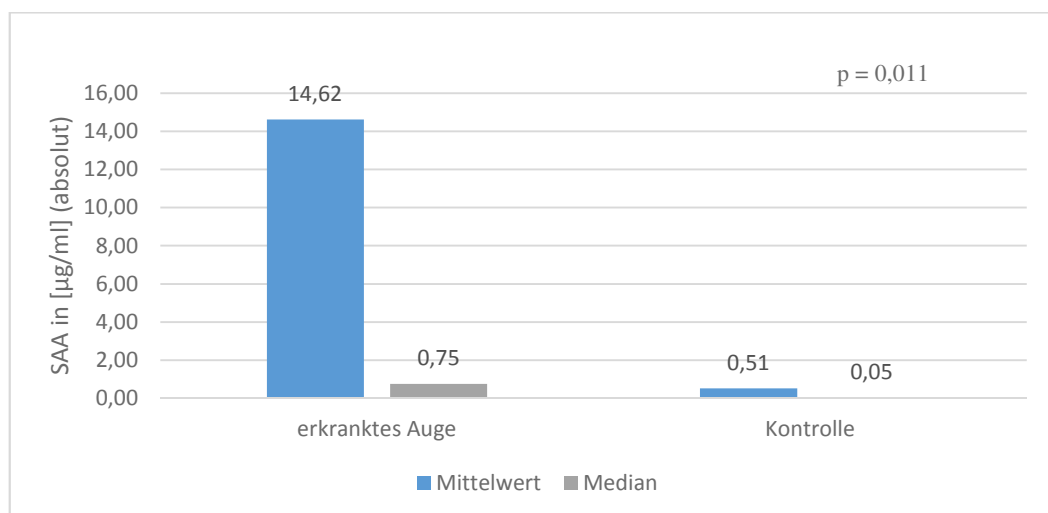


Abb. IV-4: SAA-Werte in Kammerwasserproben aus erkrankten Augen und aus gesunden

Glaskörper

Stellt man den SAA-Gehalt in Glaskörperproben aus gesunden Augen dem in erkrankten Augen gegenüber, so zeigt sich im Mann-Whitney-U Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p = 0,003$). Die Glaskörper erkrankter Augen wiesen einen deutlich höheren Gehalt an Serum Amyloid A ($\bar{x} = 4,98 \mu\text{g/ml}$) auf als die der Augen aus der Kontrollgruppe ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-16: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper erkrankter und gesunder Augen

SAA in $\mu\text{g/ml}$	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
erkrankte Augen	96	28,50	60,94	0,05	308,30	4,98
Kontrolle	7	0,07	0,04	0,05	0,16	0,05

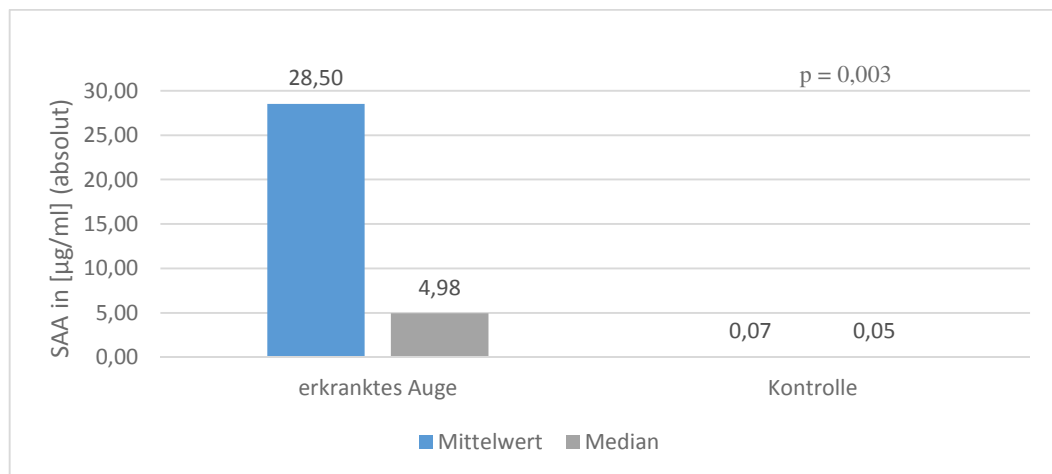


Abb. IV-5: SAA-Gehalt in Glaskörperproben erkrankter und gesunder Augen; es zeigen sich signifikant höhere Werte in den Proben der erkrankten Augen

2.2.2. Vergleich des intraokularen Serum Amyloid A - Gehaltes von gesunden Augen mit dem Serum Amyloid A - Gehalt bei verschiedenen Erkrankungen

Kammerwasser

Vergleicht man die SAA-Konzentrationen im Kammerwasser der verschiedenen Vorstellungsgründe mit dem SAA-Gehalt in gesunden Augen, zeigt sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Augen („Kontrolle“) und: „ERU“ ($p = 0,0008$), „Tigerschecken“ ($p = 0,0025$) sowie „Glaukom+ERU“ ($p = 0,0050$). Zwischen *Kontrolle* und den restlichen

Vorstellungsgründen bestand kein signifikanter Unterschied.

Die SAA-Gehalte der Kammerwasserproben von „ERU“ und „Tigerschecken“ wiesen keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,9348$).

Tab. IV-17: SAA-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) diverser Vorstellungsgründe im Vergleich zu gesunden Kontrollaugen

SAA im KW [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU	31	26,69	59,04	0,05	285,64	3,00
Glaukom	11	0,90	1,89	0,05	6,26	0,05
ERU+Glaukom	3	5,16	3,62	0,98	7,31	7,20
Tigerschecke	9	13,11	26,17	0,05	82,15	5,21
sonst. Augen- erkrankung	10	0,36	0,76	0,05	2,44	0,05
ERU Partnerauge	6	0,44	0,94	0,05	2,36	0,05
V.a. ERU neg.	3	4,16	7,12	0,05	12,38	0,05
Kontrolle	17	0,51	1,24	0,05	3,81	0,05

Glaskörper

Bei den Glaskörperproben unterschieden sich die SAA-Konzentrationen von „ERU“ ($p = 0,0014$) und „Tigerschecken“ ($p = 0,0107$) signifikant von den gesunden Augen („Kontrolle“), alle weiteren Vorstellungsgründe wiesen keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollproben auf.

Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied der SAA-Konzentration von „ERU“ und „Tigerschecken“ ($p = 0,1386$).

Tab. IV-18: SAA-Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) diverser Vorstellungsgründe im Vergleich zu gesunden Augen

SAA im GK [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU	78	35,09	66,90	0,05	308,30	6,56
Glaukom	4	1,41	1,74	0,05	3,70	0,94
ERU+Glaukom	3	2,14	2,85	0,05	5,39	0,99
Tigerschecke	3	0,58	0,50	0,21	1,14	0,38
sonst. Augen- erkrankung	4	0,58	1,06	0,05	2,17	0,05
ERU Partnerauge	1	0,05		0,05	0,05	
V.a. ERU neg.	3	0,71	1,15	0,05	2,04	0,05
Kontrolle	7	0,07	0,04	0,05	0,16	0,05

2.3. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit vom Entzündungszustand zum Zeitpunkt der Probennahme

Kammerwasser

Die Untersuchung der Kammerwasserproben ergab einen signifikant höheren SAA-Gehalt in akut entzündeten Augen ($\bar{x} = 3,4 \mu\text{g/ml}$), im Vergleich zu kranken Augen ohne akute Entzündungsanzeichen ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Tab. IV-19: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von akut entzündeten Augen und Augen ohne Entzündungsanzeichen

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
akut/subakut	34	26,56	59,06	0,05	285,64	3,40
keine Entzündungs-anzeichen	56	3,09	11,30	0,05	82,15	0,05

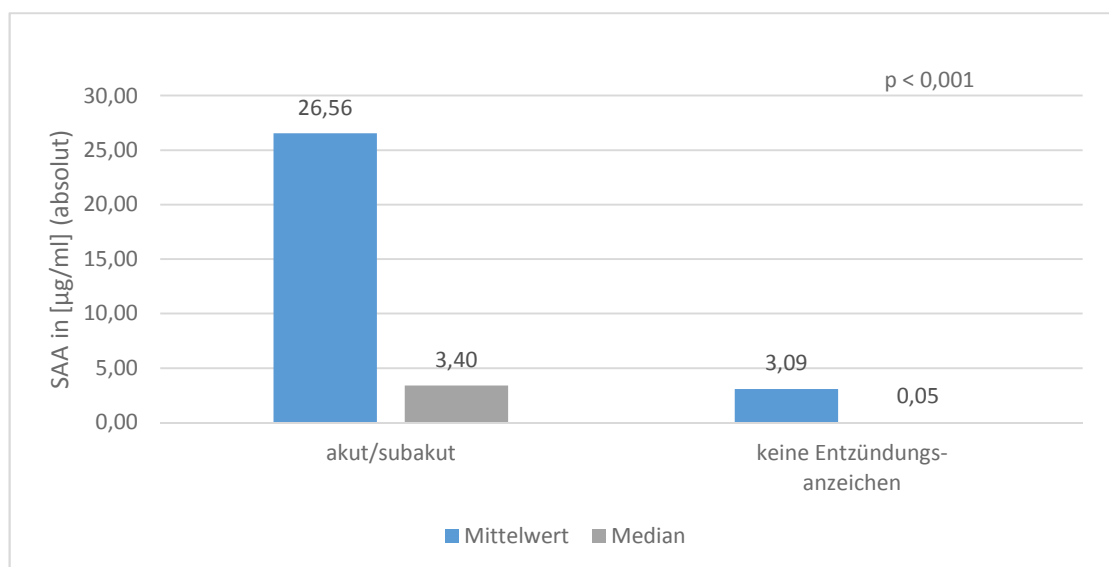


Abbildung IV-1: SAA-Gehalt in Kammerwasserproben entzündeter sowie entzündungsfreier Augen

Glaskörper

Untersucht man Glaskörperproben aus akut entzündeten Augen, sowie Proben von Augen die zum Zeitpunkt der Probennahme reizfrei waren, kann ein signifikant höherer SAA-Gehalt im Glaskörper entzündeter Augen ($\bar{x} = 16,89 \mu\text{g/ml}$) als in Augen ohne Entzündungsanzeichen ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) festgestellt werden (Mann-Whitney-U, $p < 0,001$).

Tab. IV-20: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben entzündeter bzw. reizfreier Augen

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
akut/subakut	50	47,52	75,82	0,05	308,30	16,89
keine Entzündungs-anzeichen	53	6,79	25,45	0,05	179,00	0,05

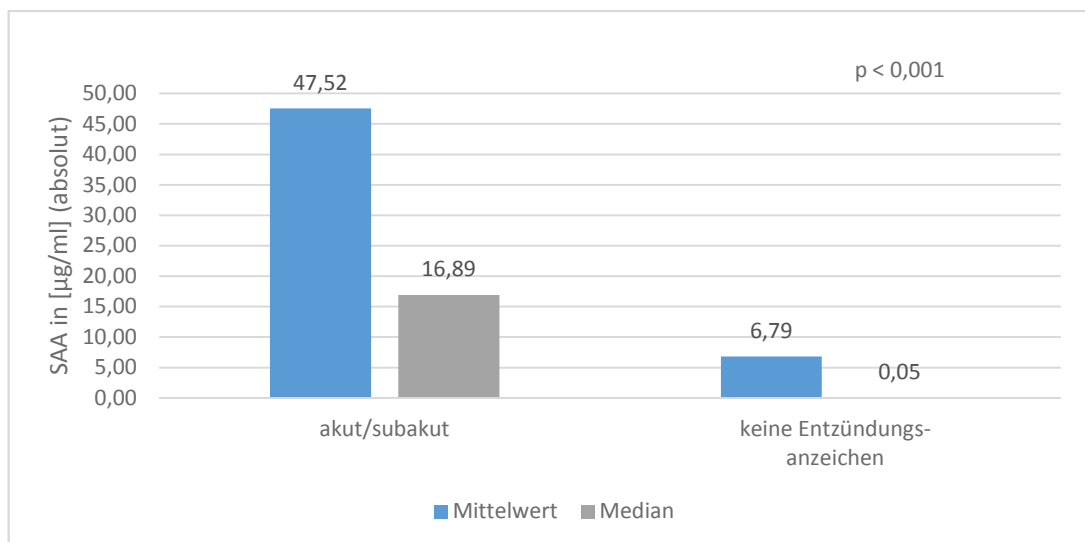


Abbildung IV-2: SAA-Gehalt in Glaskörperproben entzündeter sowie entzündungsfreier Augen

2.4. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit des Zeitraumes von Entzündungsschub bis zur Probenentnahme

Kammerwasser

Bei $n = 41$ der Kammerwasserproben lagen Angaben zum Zeitpunkt des letzten Entzündungsschubes vor. Hieraus wurde die zeitliche Spanne zwischen Entzündungsschub und Probenentnahme (in Tagen) ermittelt. Der minimale zeitliche Abstand lag bei 0 Tagen, der maximale Abstand bei 100 Tagen ($\bar{x} = 6$ Tage). Im Spearman-Rho Test zeigte sich kein nennenswerter und auch kein signifikanter Zusammenhang von der vergangenen Zeit zwischen Schub und Probenentnahme und dem SAA-Gehalt der Probe ($R = -0,016$; $p = 0,921$).

Glaskörper

Bei $n = 69$ der Glaskörperproben lagen Angaben zum Zeitpunkt des letzten Entzündungsschubes vor. Hier raus wurde die zeitliche Spanne zwischen Entzündungsschub und Probenentnahme (in Tagen) ermittelt; der minimale zeitliche Abstand lag bei 0 Tagen, der maximale Abstand bei 100 Tagen ($\bar{x} = 9$ Tage). Im Spearman-Rho Test zeigte sich ein schwach-negativer, signifikanter Zusammenhang von der vergangenen Zeit zwischen Schub und Probenentnahme und dem SAA-Gehalt der Probe ($R = -0,274$; $p = 0,023$).

Das bedeutet, dass der SAA-Gehalt im Glaskörper im entzündungsfreien Intervall geringfügig sinkt.

2.5. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper

Im Kruskal-Wallis Test ($p < 0,001$) zeigten sich signifikante Unterschiede im SAA-Gehalt in Abhängigkeit von den Glaskörpereinlagerungen. Daher wurden Post-Hoc Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Im Vergleich mit Augen, die keine Entzündungsprodukte im Glaskörper aufwiesen ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$), konnten signifikant höhere SAA-Werte in Augen mit ggr-mgr. ($\tilde{x} = 6,34 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,006$) bzw. hgr. Einlagerungen ($\tilde{x} = 6,85 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) gemessen werden. Die SAA-Werte der Gruppen ggr-mgr. Einlagerungen und hgr. Einlagerungen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,374$).

Tab. IV-21: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Abhängigkeit von den entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper

SAA in $[\mu\text{g/ml}]$	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
keine	28	6,13	21,83	0,04	113,00	0,05
ggr-mgr	21	21,61	49,94	0,05	231,80	6,34
hgr	49	40,26	74,10	0,05	308,30	6,85

2.6. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von der Probenfarbe und der ophthalmoskopisch sichtbaren Glaskörpertrübung

Kammerwasser - Probenfarbe

Die Proben wurden nach der Entnahme optisch anhand ihrer Färbung in Gruppen eingeteilt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt klarer Proben ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) und blassgelb gefärbter Proben ($\bar{x} = 4,19 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney Test, $p = 0,002$). Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand zwischen der Gruppe klar ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) und dunkelgelb ($\bar{x} = 8,50 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,0001$). Die Probenfarben blassgelb und dunkelgelb unterschieden sich nicht signifikant in ihrem Gehalt an Serum Amyloid A (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,366$).

Tab. IV-22: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Kammerwasser in Abhängigkeit von der Färbung der Probe

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
klar	63	2,13	5,04	0,05	26,70	0,05
blassgelb	10	9,99	17,90	0,05	60,00	4,19
dunkelgelb	13	42,13	54,92	0,05	169,60	8,50

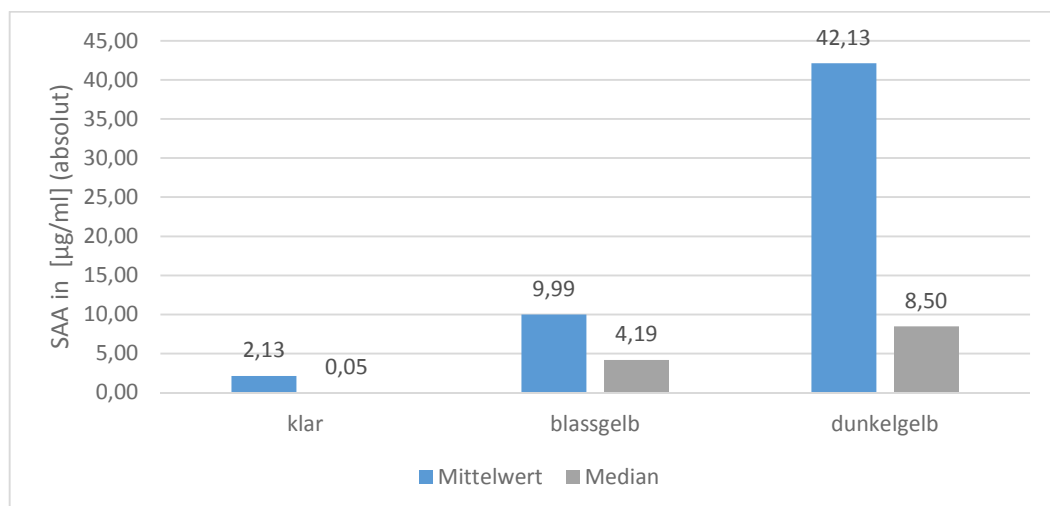


Abb. IV-6: SAA-Gehalt abhängig von der Färbung der Kammerwasserprobe

Glaskörper - Probenfarbe

Auch die Glaskörperproben wurden nach ihrer Gewinnung optisch anhand der Färbung in Gruppen eingeteilt. Im Kruskal-Wallis Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt der jeweiligen Farbgruppen ($p < 0,001$), daher wurden im Weiteren Paarvergleiche der verschiedenen Gruppen mittels Mann-Whitney Test durchgeführt. Im Vergleich zu den klaren Proben ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) wiesen blassgelb ($\tilde{x} = 13,45 \mu\text{g/ml}$) bzw. dunkelgelb ($\tilde{x} = 7,32 \mu\text{g/ml}$) gefärbte Glaskörperproben signifikant höhere SAA-Werte auf (jeweils $p < 0,001$). Der Unterschied im SAA-Gehalt blassgelber und dunkelgelber Proben war nicht signifikant ($p = 0,785$).

Tab. IV-23: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper abhängig von der Probenfarbe

SAA in $[\mu\text{g/ml}]$	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
klar	37	8,51	23,29	0,04	113,00	0,05
blassgelb	32	37,36	74,12	0,05	308,30	13,45
dunkelgelb	24	46,02	77,67	0,05	300,72	7,32

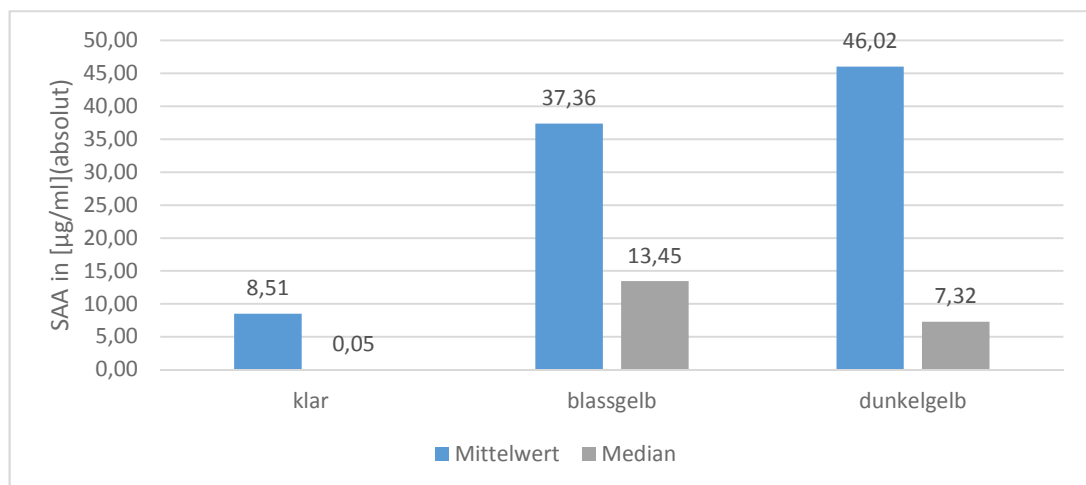


Abb. IV-7: SAA-Gehalt in Glaskörperproben abhängig von der Färbung, blassgelb und dunkelgelb gefärbte Proben weisen einen signifikant höheren SAA-Gehalt auf als klare Proben ($p < 0,001$)

Glaskörper – ophthalmoskopisch sichtbare Trübung

Analog zu den SAA-Ergebnissen in gefärbten Glaskörperproben, fielen die Untersuchungen von Glaskörpern mit und ohne ophthalmoskopisch erkennbarer Trübung zum Zeitpunkt der Probengewinnung aus: Wiesen die Glaskörper in der klinischen Untersuchung eine ophthalmoskopisch feststellbare diffuse Trübung auf, so waren in den aus ihnen entnommenen Proben ebenfalls signifikant höhere SAA-Werte zu messen ($\bar{x} = 13,45 \mu\text{g/ml}$) als in Proben aus Glaskörpern die zum Zeitpunkt der Probennahme ophthalmoskopisch klar und transparent waren ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Tab. IV-24: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Abhängigkeit der ophthalmoskopisch sichtbaren Glaskörpertrübung zum Zeitpunkt der Probengewinnung

SAA in $\mu\text{g/ml}$	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
getrübt	60	40,64	72,63	0,05	308,30	13,45
klar	36	7,73	22,72	0,04	113,00	0,05

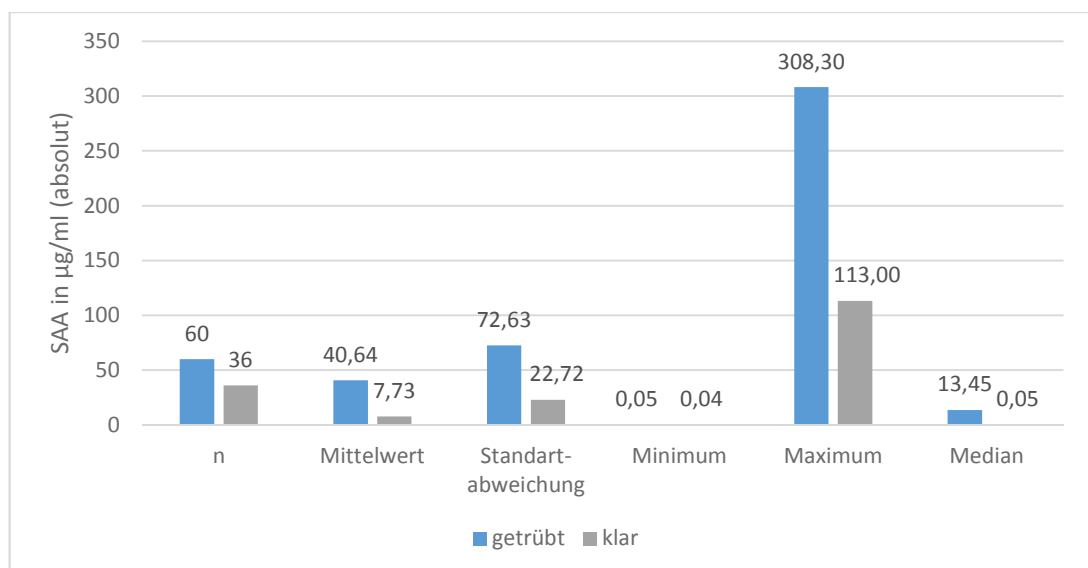


Abb. IV-8: SAA-Gehalt in Abhängigkeit von der ophthalmoskopisch nachvollziehbaren diffusen Glaskörpertrübung

2.7. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt von Kammerwasser und Glaskörper im Vergleich

Vergleicht man die SAA-Werte von Kammerwasser- und Glaskörperproben innerhalb der Vorstellungsgruppen (ERU, Glaukom, Glaukom + ERU, Tigerschecken-Uveitis, sonstige Erkrankung und Kontrolle) miteinander, zeigt sich bei keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied im Gehalt von Kammerwasser und Glaskörper (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, p). Wie unter 1.11. dargestellt, können die SAA-Werte von Kammerwasser und Glaskörper jedoch in Einzelfällen deutlich von einander abweichen.

2.8. Serum Amyloid A - Gehalt im Auge in Relation zum Serum Amyloid A - Gehalt im Serum

Kammerwasser

Im Fall von 44 Kammerwasserproben (alle Vorstellungsgründe vertreten) lagen korrespondierende Serumproben vor, die zur selben Zeit wie die Kammerwasserproben gewonnen worden waren. Diese Probenpaare wurden vergleichend untersucht; im Spearman-Rho Test ergab sich ein schwacher, nicht signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen dem SAA-Gehalt des Kammerwassers und dem SAA-Gehalt der dazugehörigen Serumprobe ($R = 0,237$; $p = 0,121$).

Glaskörper

Zu 58 Glaskörperproben aus den Vorstellungsgruppen ERU, sonst. Augenerkrankung, Tigerschecken-Uveitis und ERU Partnerauge existierten korrespondierende Serumproben, die zur selben Zeit vom selben Pferd gewonnen wurden. Diese Probenpaare wurden ebenfalls vergleichend untersucht. Im Spearman-Rho Test ergab sich kein nennenswerter Zusammenhang zwischen dem SAA-Gehalt des Glaskörpers und dem SAA-Gehalt der dazugehörigen Serumprobe ($R = -0,044$; $p = 0,742$).

2.9. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt bei Equiner Rezidivierender Uveitis (ERU)

Kammerwasser

In Kammerwasserproben aus Augen, bei denen anhand der ophthalmologischen Befunde sowie eines positiven Tests auf Leptospiren die Diagnose ERU gestellt wurde, zeigte sich mittels Mann-Whitney-U Test ($p = 0,005$) ein signifikant höherer Gehalt an Serum Amyloid A ($\bar{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$) als in Kammerwasserproben von Augen mit ERU ähnlichen Befunden, bei denen jedoch keine Leptospiren nachgewiesen werden konnten ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-25: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von Augen mit Diagnose ERU und Augen mit ausgeschlossener ERU

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ERU ja	31	26,69	59,04	0,05	285,64	3,00
ERU nein	33	4,08	14,40	0,05	82,15	0,05

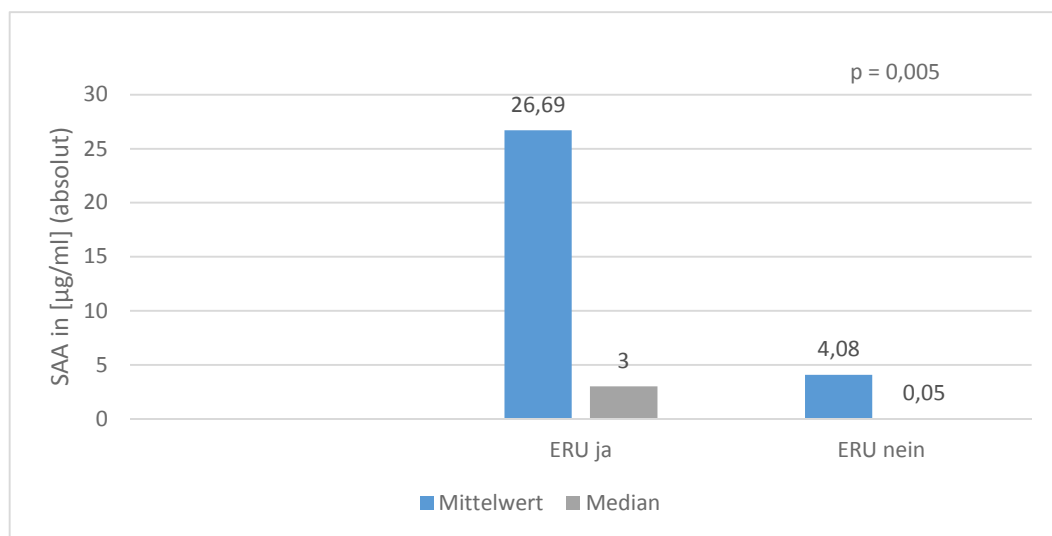


Abb. IV-9: es besteht ein signifikant höherer SAA-Gehalt in Kammerwasserproben von Augen mit bestätigter Diagnose ERU als in Augen, bei denen diese Erkrankung ausgeschlossen wurde

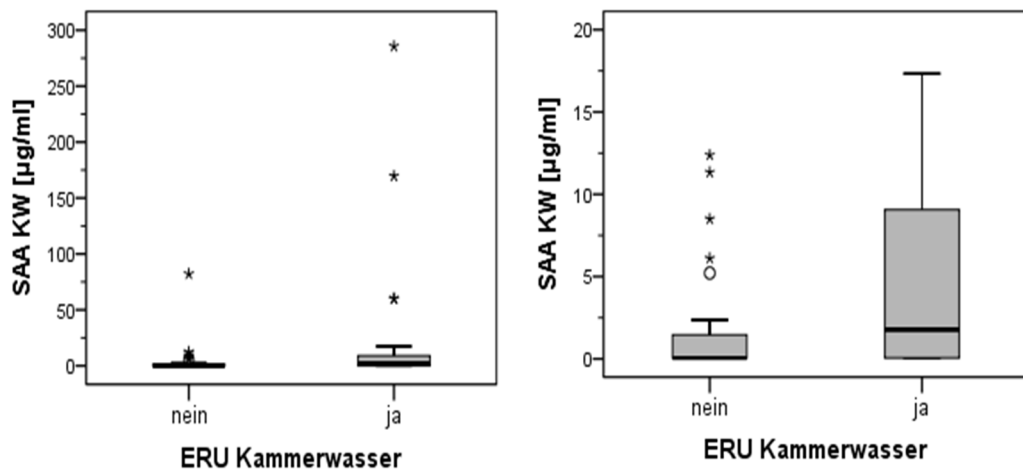


Abb. IV-10: Verteilung des SAA-Gehaltes in Kammerwasserproben abhängig von der Diagnose ERU

Glaskörper

In Glaskörperproben aus Augen, bei welchen aufgrund von rezidivierenden Entzündungsschüben und einem positiven Leptospirenbefund die Diagnose ERU gestellt wurde, konnte eine signifikant höhere Konzentration an Serum Amyloid A gemessen werden ($\bar{x} = 6,56 \mu\text{g/ml}$) als in Augen bei welchen mangels Leptospirennachweis eine ERU ausgeschlossen wurde ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Tab. IV-26: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Auge mit ERU bzw. bei ausgeschlossener ERU

SAA in [$\mu\text{g/ml}$]	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ja	78	35,09	66,90	0,04	308,30	6,56
nein	12	1,57	4,51	0,05	15,79	0,05

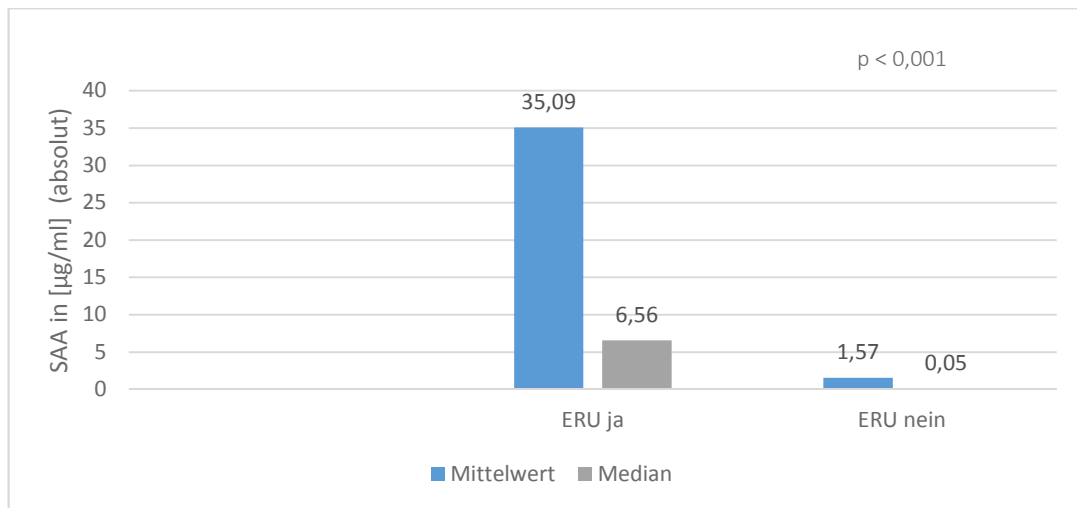


Abb. IV-11: Der SAA-Gehalt in Glaskörperproben aus Augen mit bestätigter ERU war signifikant höher als in Augen in welchen die Diagnose ausgeschlossen wurde

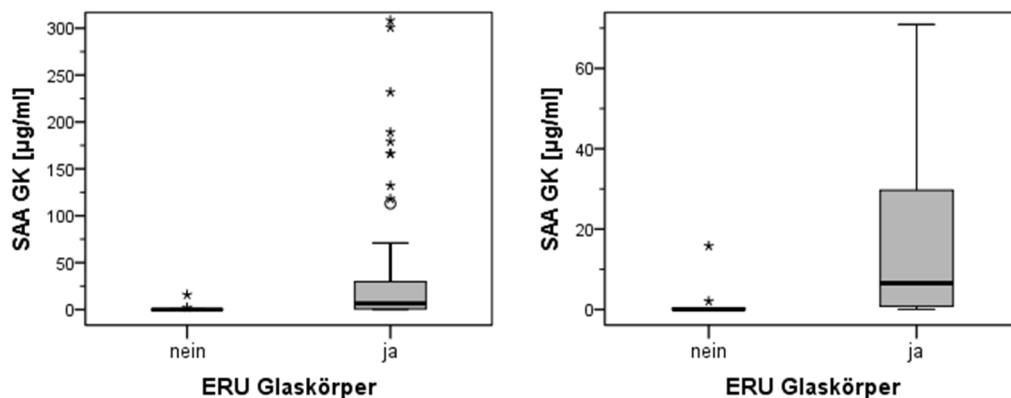


Abb. IV-12: Verteilung des SAA-Gehaltes in Glaskörperproben abhängig von der Diagnose ERU

2.9.1. Intraokularer Serum Amyloid A-Gehalt von Kammerwasser und Glaskörper im Vergleich bei ERU

Vergleicht man Kammerwasser- und Glaskörperproben von an ERU erkrankten Augen miteinander, zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Serum Amyloid A Gehalt beider Medien (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p = 0,983$).

In diese Studie gingen 26 Probenpaare, bestehend aus je einer Kammerwasser- und einer Glaskörperprobe aus dem selben an ERU erkrankten Auge, ein. Beim Vergleich der Probenpaare fällt auf, dass stets beide SAA-Werte entweder unterhalb der Messgrenze lagen bzw. beide SAA-Werte erhöht waren. Der Faktor um den der SAA-Gehalt in KW und GK erhöht war, variierte jedoch teilweise

zwischen den beiden Proben – selbst wenn diese zum selben Zeitpunkt entnommen wurden (siehe **Tab. XI-1**).

2.9.2. Serum Amyloid A - Cut - Off Wert für ERU

Mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse wurde untersucht, ab welcher SAA-Konzentration im Auge von einer ERU auszugehen ist. Hierzu wurden Leptospirose positive ERU-Proben den Proben aus Augen mit ausgeschlossener ERU und anderen Augenerkrankungen gegenübergestellt.

Kammerwasser

Im Kammerwasser liegt der Cut-Off Wert für SAA in ERU Augen bei $> 2,36 \mu\text{g/ml}$, mit einer Spezifität von 80 % und einer Sensitivität von 55,88 %. Der AUC-Wert (area under the ROC curve) liegt bei 0,682.

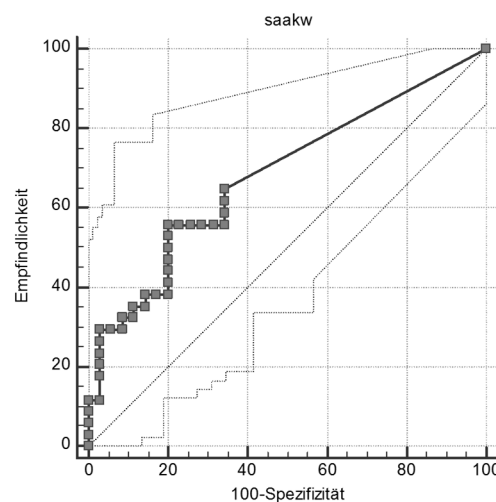


Abb. IV-13: ROC-Kurvenanalyse zur Ermittlung des SAA-Cut-Off Wertes bei ERU im Kammerwasser

Glaskörper

Für die ERU Glaskörperproben liegt der SAA-Cut-Off Wert bei $> 2,04 \mu\text{g/ml}$. Die Spezifität beträgt 92,86 %, die Sensitivität 68,83 %. Der AUC-Wert liegt bei 0,812.

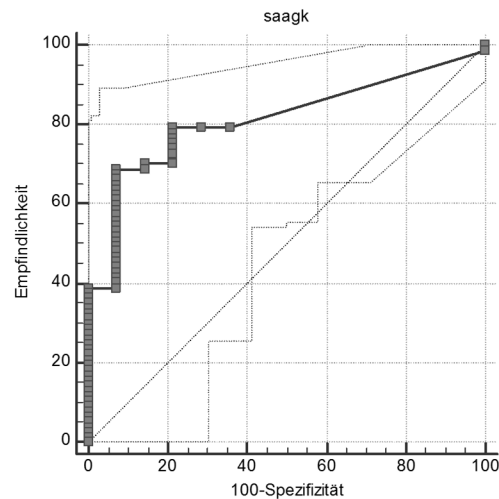


Abb. IV-14: ROC-Kurvenanalyse zur Ermittlung des SAA-Cut-Off Wertes bei ERU im Glaskörper

2.10. Intraokularer Serum Amyloid A - Gehalt in Abhängigkeit von den Leptospirennachweismethoden

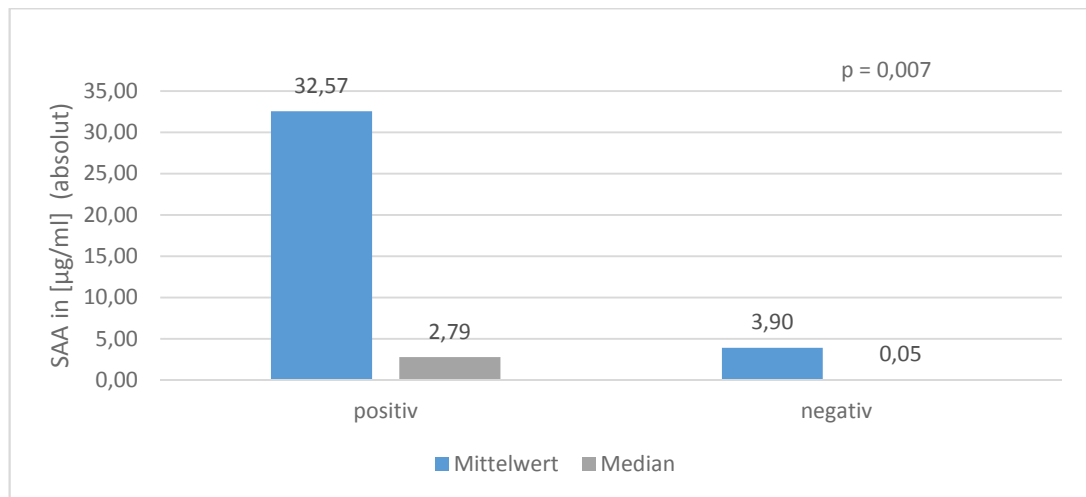
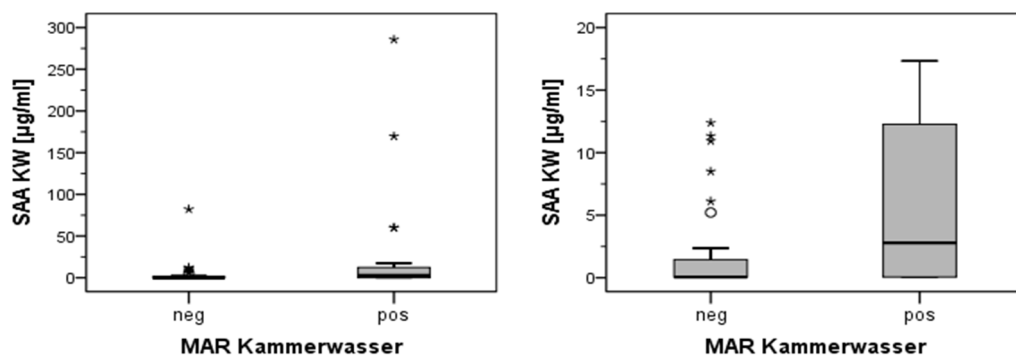
2.10.1. MAR

Kammerwasser

Bei $n = 56$ Kammerwasserproben lagen Untersuchungsergebnisse der MAR (Mikroagglutinations-Reaktion) zum Leptospirennachweis vor. Vergleicht man die MAR-positiven mit den MAR-negativen Proben, zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt (Mann-Whitney-U, $p = 0,007$). Die positiv getesteten Kammerwasserproben ($\bar{x} = 2,79 \mu\text{g/ml}$) wiesen signifikant höhere SAA-Werte auf als die Proben mit negativem Leptospirenbefund ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-27: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) der Kammerwasserproben in Abhängigkeit des MAR Befundes für Leptospiren

SAA in $\mu\text{g/ml}$	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	19	32,57	73,72	0,05	285,64	2,79
negativ	37	3,90	13,68	0,05	82,15	0,05

**Abb. IV-15:** In Kammerwasserproben die mittels MAR auf Leptospiren untersucht wurden, zeigt sich ein signifikant höherer Gehalt an SAA in Proben mit positivem MAR-Ergebnis als bei negativ getesteten Proben**Abb. IV-16:** Verteilung der SAA-Gehalte im Kammerwasser abhängig vom Ergebnis der MAR -Untersuchung

Glaskörper

Bei $n = 91$ Glaskörperproben lagen Untersuchungsergebnisse zur Migroagglutinationsreaktion auf Leptospiren vor. Es zeigte sich ein signifikant höherer Gehalt an Serum Amyloid A in Glaskörperproben mit einem positiven MAR Ergebnis ($\bar{x} = 6,85 \mu\text{g/ml}$) als in Proben, in denen dieser Leptospirennachweis

negativ ausfiel ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Tab. IV-28: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit zum MAR Befund der Probe

MAR	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	71	37,34	68,71	0,04	308,30	6,85
negativ	20	1,99	4,71	0,05	15,79	0,05

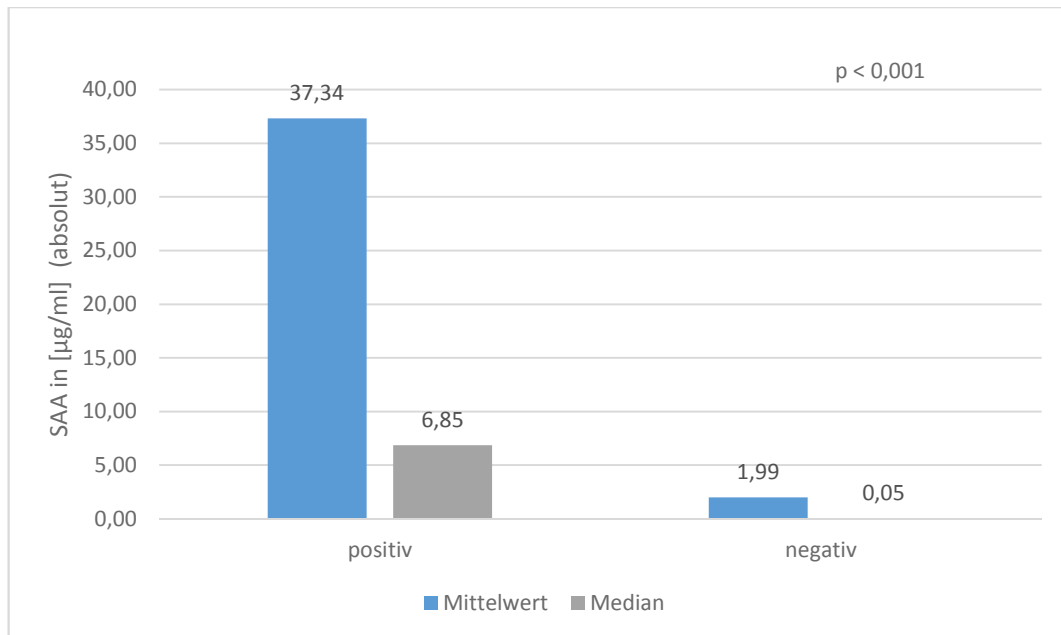


Abb. IV-17: Bei Glaskörperproben die mittels MAR auf Leptospiren untersucht wurden, zeigt sich ein signifikant höherer Gehalt an SAA in Proben mit positivem MAR-Ergebnis als bei negativ getesteten Proben

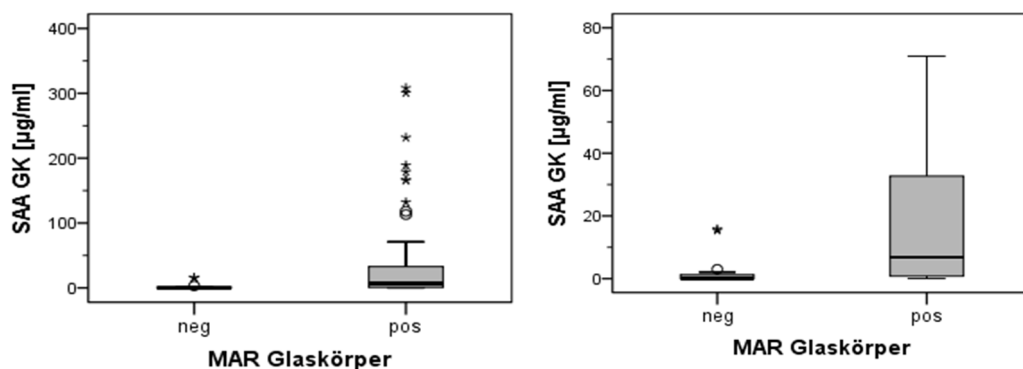


Abb. IV-18: Verteilung der SAA-Gehalte in Glaskörperproben abhängig vom Ergebnis der MAR-Untersuchung

2.10.2. Zusammenhang von der MAR - Titerhöhe und dem Serum Amyloid A - Gehalt der Probe

Der jeweils höchste durch die MAR bestimmte Leptospirentiter der Probe wurde in Relation zum SAA-Gehalt derselben Probe gesetzt.

Kammerwasser

Im Kammerwasser betrug die geringste gemessene Titerhöhe 1:25, der höchste Titer 1:3200, der Median lag bei 1:400. Im Spearman-Rho Test zeigte sich ein starker und signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Titerhöhe und dem Gehalt an Serum Amyloid A ($R = 0,833$; $p < 0,001$).

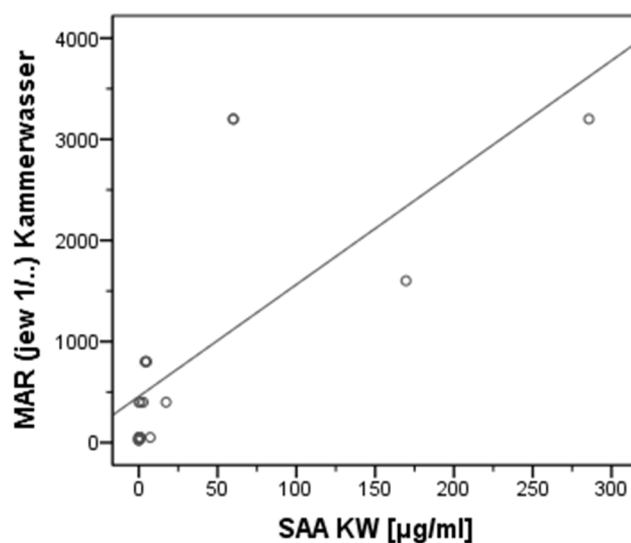


Abb. IV-19: Spearmankorrelation zum SAA-Gehalt in Kammerwasserproben (n=19) in Relation zur Höhe des Leptospirentiters

Glaskörper

Im Glaskörper betrug die geringste gemessene Titerhöhe 1:25, der höchste Titer 1:3200, der Median lag bei 1:800. Wie beim Kammerwasser, zeigte sich im Spearman-Rho Test ein starker und signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Titerhöhe und dem Gehalt an Serum Amyloid A ($R = 0,469$; $p < 0,001$).

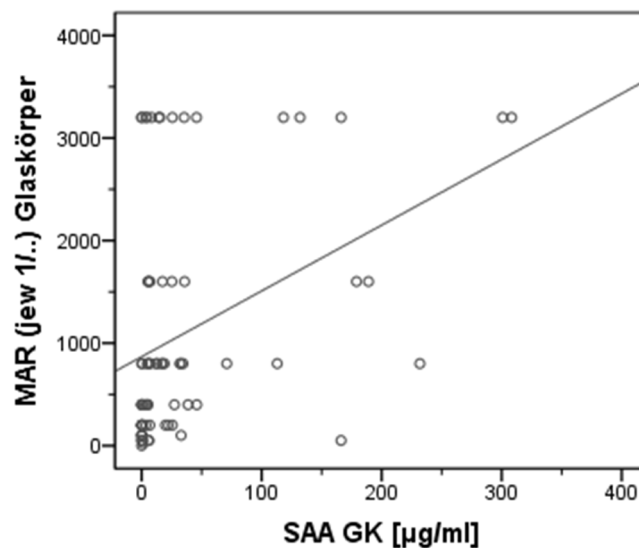


Abb. IV-20: Spearmankorrelation zum SAA-Gehalt in Glaskörperproben (n= 74) in Relation zur Höhe des Leptospirentiters

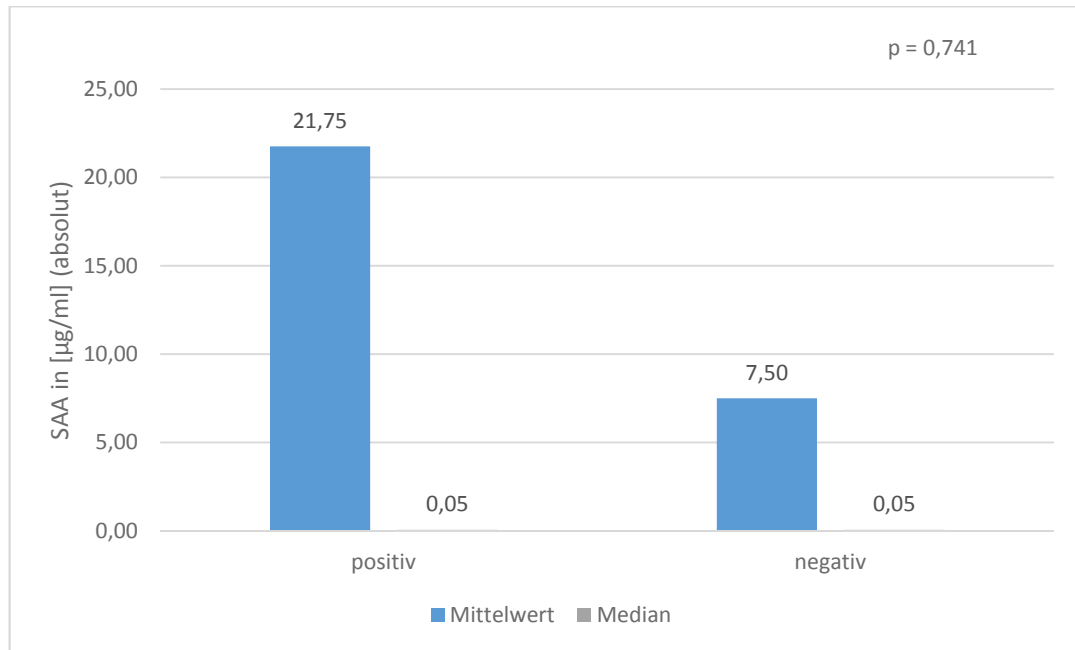
2.10.3. ELISA

Kammerwasser

Bei 46 Kammerwasserproben lagen Untersuchungsergebnisse des ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) zum Leptospirennachweis vor. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt von Proben deren ELISA Untersuchung positiv bzw. negativ für Leptospiren ausfiel (Mann-Whitney-U, $p = 0,741$), beide Probengruppen wiesen SAA-Konzentrationen unterhalb der Messgrenze auf ($< 0,1 \mu\text{g/ml}$). Der niedrige mediane SAA-Wert der positiv getesteten Kammerwasserproben lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass Kammerwasserproben routinemäßig erst dann mittels ELISA getestet wurden, wenn die voraus gegangene MAR-Untersuchung negativ ausfiel. Somit standen für einige bereits mittels MAR positiv getestete Proben aus an ERU erkrankten Augen keine Ergebnisse einer ELISA-Untersuchung zur Verfügung und sie gingen nicht in diese Untersuchung mit ein.

Tab. IV-29: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben abhängig vom Ergebnis der ELISA Untersuchung für Leptospiren

ELISA	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	14	21,75	76,01	0,05	285,64	0,05
negativ	32	7,50	23,27	0,05	106,83	0,05

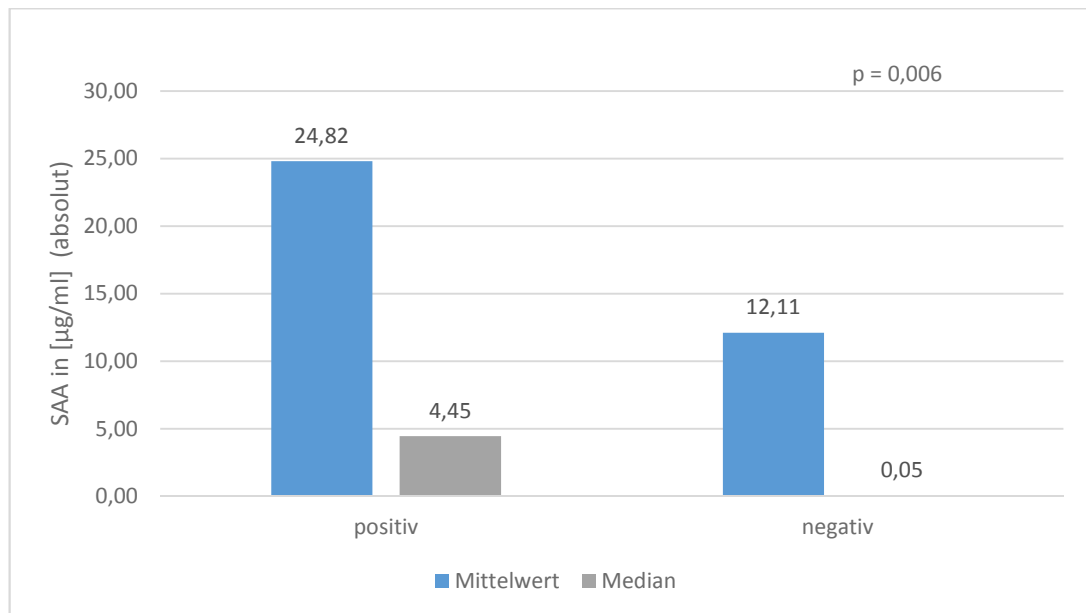
**Abb. IV-21:** kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt zwischen Kammerwasserproben die mittels ELISA-Untersuchung positiv oder negativ auf Leptospiren getestet wurden

Glaskörper

Bei $n = 38$ Glaskörperproben wurde eine Untersuchung auf Leptospiren mittels ELISA durchgeführt. Es konnte ein signifikant höherer Gehalt an SAA in Glaskörperproben mit einem positiven ELISA Ergebnis ($\bar{x} = 4,45 \mu\text{g/ml}$) als in negativ getesteten Proben ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) festgestellt werden (Mann-Whitney-U Test, $p = 0,006$).

Tab. IV-30: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit vom ELISA Befund der Probe

ELISA	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	20	24,82	67,88	0,05	308,30	4,45
negativ	18	12,11	39,32	0,04	166,09	0,05

**Abb. IV-22:** Signifikant höhere SAA-Gehalte in Glaskörperproben die mittels ELISA positiv auf Leptospiren getestet wurden gegenüber negativ getesteten Proben

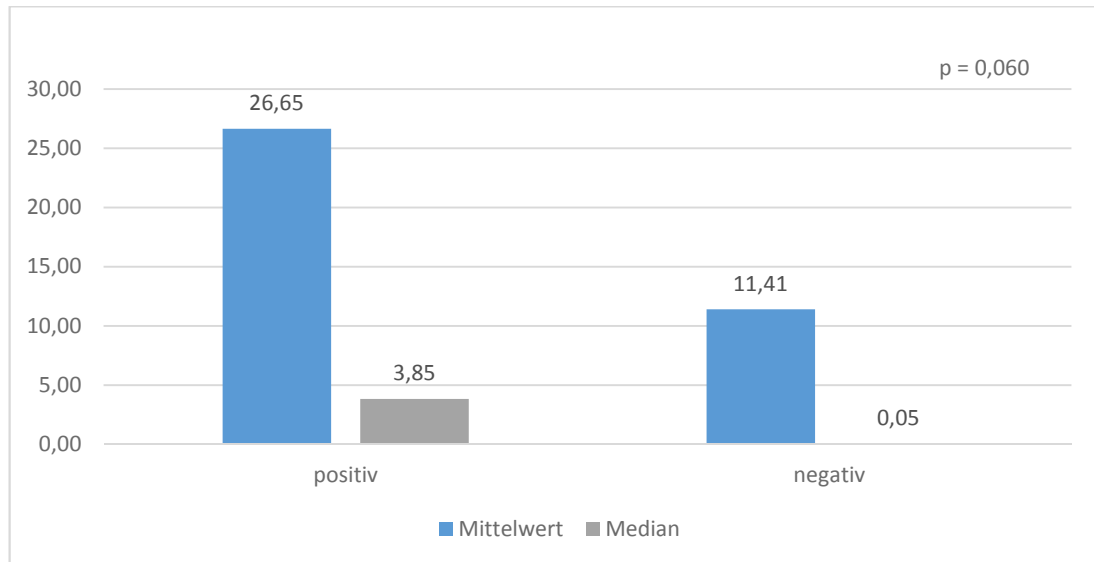
2.10.4. PCR

Kammerwasser

59 Kammerwasserproben wurden mittels PCR (Polymerase-Chain-Reaction) auf Leptospiren untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt PCR positiver und PCR negativer Proben festgestellt werden (Mann-Whitney-U, $p = 0,060$). Dennoch fällt auf, dass die positiv getesteten Proben einen deutlich erhöhten medianen SAA-Wert aufweisen ($\tilde{x} = 3,85 \mu\text{g/ml}$), während die negativ getesteten Proben einen medianen SAA-Gehalt unterhalb der Messgrenze aufweisen ($\tilde{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

Tab. IV-31: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben mit positivem und negativem PCR Befund für Leptospiren

PCR	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	10	26,65	53,46	0,05	169,60	3,85
negativ	49	11,41	44,25	0,05	285,64	0,05

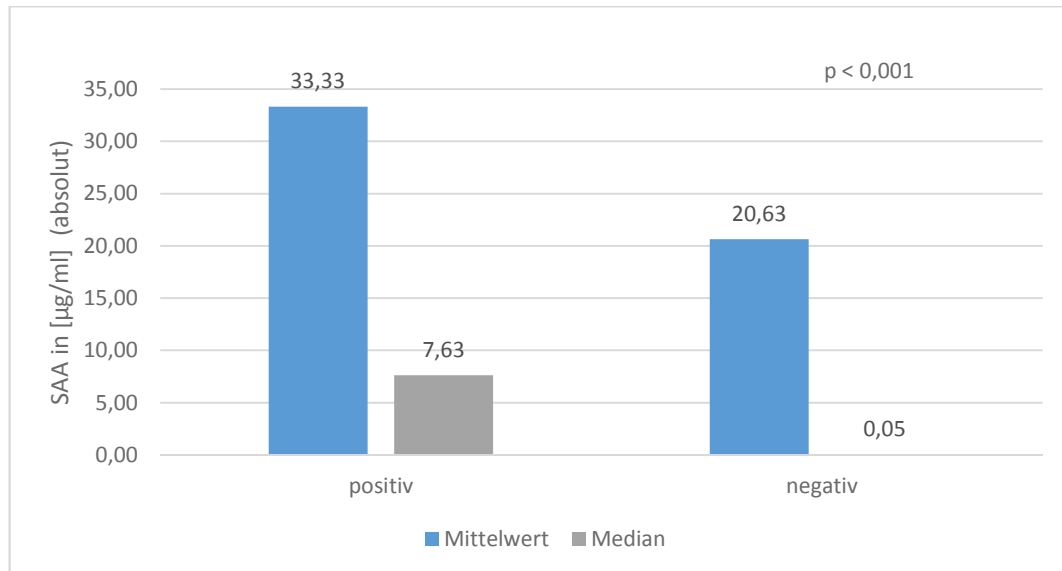
**Abb. IV-23:** kein signifikant unterschiedlicher SAA-Gehalt in Kammerwasserproben die mittels PCR positiv und negativ auf Leptospiren getestet wurden

Glaskörper

95 Glaskörperproben wurden mittels PCR auf Leptospiren-DNA untersucht. Die Proben mit positivem PCR Ergebnis ($\bar{x} = 7,63 \mu\text{g/ml}$) enthielten einen signifikant höheren Gehalt an SAA als Proben mit negativem Ergebnis für Leptospirenbestandteile ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Tab. IV-32: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit des PCR Befundes

PCR	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
positiv	58	33,33	60,03	0,05	300,72	7,63
negativ	37	20,63	63,36	0,04	308,30	0,05

**Abb. IV-24:** Glaskörperproben die mittels PCR positiv auf Leptospiren getestet wurden, wiesen signifikant höhere SAA-Werte auf als negative Proben

2.11. Zusammenhang zwischen dem SAA - Gehalt im Glaskörper zum Zeitpunkt der Vitrektomie und einem nachfolgend entstandenem Glaukom

Anhand der in der Studie von SCHINAGL (2017) erhobenen Daten über Langzeitergebnisse nach einer Pars-Plana-Vitrektomie bei an Equiner Rezidivierende Uveitis erkrankten Augen, konnten nachträglich 12 während der Vitrektomie entnommene Glaskörperproben untersucht werden, die aus Augen stammten die im weiteren Verlauf an einem Glaukom erkrankt waren. Diese Glaskörperproben wurden mit 15 Proben aus Augen verglichen, die nachweislicherweise mehr als 10 Jahre post Vitrektomie kein Glaukom entwickelt hatten. Im Mann-Whitney-U Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,446$) im SAA-Gehalt der Augen die später an einem Glaukom erkrankten und Augen die kein Glaukom entwickelten.

Da diese Proben nachträglich untersucht wurden, gingen sie nicht in die restlichen

statistischen Untersuchungen mit ein.

Tab. IV-33: SAA-Werte ($\mu\text{g/ml}$) in Augen mit und ohne Glaukomentwicklung post ERU

Glaukom	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Median
ja	12	4,16	6,92	0,05	22,20	0,72
nein	15	5,05	12,73	0,05	48,77	0,05

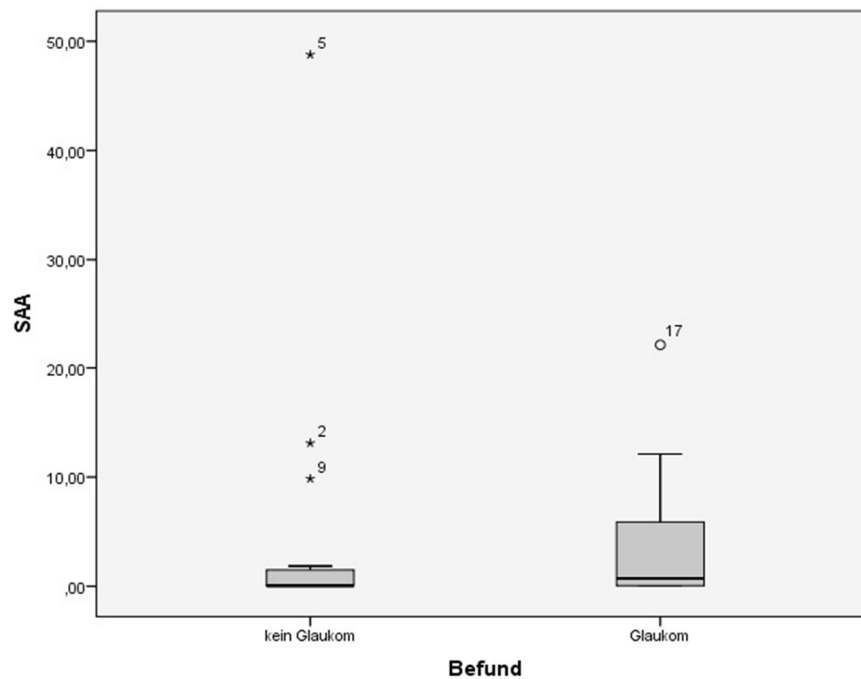


Abb. IV-25: Verteilung der SAA-Werte in GK-Proben zum Zeitpunkt der Vitrektomie ohne und mit Glaukomentstehung post ERU

3. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse gelten sowohl für Kammerwasser als auch Glaskörper, sollten die Untersuchungen unterschiedlich ausgefallen sein, wird dies explizit angesprochen.

3.1. Allgemein

1. Die SAA-Werte aus erkrankten Augen sind signifikant höher (KW: $\bar{x} = 0,75 \mu\text{g/ml}$; GK $\bar{x} = 4,98 \mu\text{g/ml}$) als die in gesunden Kontrollaugen (KW und GK jew $\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).
2. In akut / subakut entzündeten Augen sind ebenfalls signifikant höhere SAA-Gehalte messbar (KW $\bar{x} = 3,40 \mu\text{g/ml}$, GK $\bar{x} = 16,89 \mu\text{g/ml}$), als in Augen die zum Zeitpunkt der Probengewinnung keine Entzündungsanzeichen aufwiesen (KW und GK jeweils $\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).
3. Vergleicht man den Zeitraum zwischen der zuletzt aufgetretenen akuten Entzündung und dem Zeitpunkt der Probennahme mit dem SAA-Gehalt des Auges, lässt sich für die Kammerwasserproben kein, und für die Glaskörperproben lediglich ein schwacher negativer, signifikanter Zusammenhang herstellen.
4. Glaskörper die ggr-mgr ($\bar{x} = 6,34 \mu\text{g/ml}$) bzw. mgr-hgr ($\bar{x} = 6,85 \mu\text{g/ml}$) entzündliche Einlagerungen aufwiesen, enthielten signifikant mehr SAA als Glaskörper, die frei von solchen Einlagerungen waren ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).
5. Wiesen die Proben eine blassgelbe (KW: $\bar{x} = 4,19 \mu\text{g/ml}$; GK: $\bar{x} = 13,45 \mu\text{g/ml}$) oder dunkelgelbe Verfärbung (KW: $\bar{x} = 8,50 \mu\text{g/ml}$; GK: $\bar{x} = 7,32 \mu\text{g/ml}$) auf, konnten deutlich höhere SAA-Werte gemessen werden als in wasserklaren Proben ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$). Die SAA-Gehalte in den gelblich gefärbten Proben unterschieden sich nicht signifikant voneinander.
6. Wiesen die Glaskörper zum Zeitpunkt der Probenentnahme eine ophthalmoskopisch sichtbare, diffuse Trübung auf, so enthielten sie signifikant mehr SAA ($\bar{x} = 13,45 \mu\text{g/ml}$) als Proben aus Augen ohne Glaskörpertrübung ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).
7. Es besteht lediglich ein schwacher, nicht signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen dem SAA-Gehalt im Kammerwasser und den dazugehörigen Serumproben. Bei den Glaskörperproben zeigt sich kein nennenswerter Zusammenhang mit dem SAA-Gehalt im zugehörigen Serum.

3.2. ERU

1. Augen bei denen die Diagnose ERU gestellt wurde, wiesen signifikant höhere SAA-Konzentrationen auf als Augen mit ähnlichen Symptomen aber aufgrund eines negativen Leptospirenbefundes ausgeschlossener ERU.
2. Proben, die mittels MAR positiv auf Leptospiren getestet wurden, enthielten signifikant mehr SAA (KW: $\bar{x} = 2,79 \mu\text{g/ml}$; GK: $\bar{x} = 6,85 \mu\text{g/ml}$) als negativ getestete Proben (KW und GK jew. $\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).
3. Es konnte ein starker und signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der mittels MAR gemessenen Titerhöhe und dem Gehalt an Serum Amyloid A in den Proben hergestellt werden.
4. Der Cutoff-Wert für ERU im KW liegt bei $> 2,36 \mu\text{g/ml}$, mit einer Spezifität von 80 % und einer Sensitivität von 55,88 %. Der Cutoff Wert im GK liegt bei $> 2,04 \mu\text{g/ml}$. Die Spezifität beträgt 92,86 %, die Sensitivität 68,83 %. Das bedeutet, dass ein SAA-Gehalt im KW von $> 2,36 \mu\text{g/ml}$ mit einer 80-prozentigen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ERU spricht. Bei GK-Proben liegt bei einem SAA-Gehalt von $> 2,04 \mu\text{g/ml}$ mit einer 92,86-prozentigen Wahrscheinlichkeit eine ERU vor.
5. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem SAA-Gehalt im Kammerwasser und dem im Glaskörper bei an ERU erkrankten Augen.

3.3. Glaukom

1. Augen, die in Folge der ERU ein Glaukom entwickelten, enthielten zum Zeitpunkt der Vitrektomie keine signifikant höheren SAA-Mengen ($\bar{x} = 0,72 \mu\text{g/ml}$) als an ERU erkrankte Augen die nicht an einem Glaukom erkrankten ($\bar{x} = 0,05 \mu\text{g/ml}$).

V. DISKUSSION

Serum Amyloid A gilt als nützlicher und sensibler Entzündungsmarker beim Pferd, jedoch wurden bislang keine Untersuchungen bezüglich dieses Akute Phase Proteins im Zusammenhang mit dem equinen Auge durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung interpretiert und diskutiert.

1. Serum Amyloid A im Auge – Allgemein

1.1. Serum Amyloid A - Werte verschiedener Vorstellungsgründe

Die mediane SAA-Konzentration in gesunden Kontrollaugen lag mit $< 0,1 \mu\text{g/ml}$ unterhalb der Messgrenze des Tests. Wie erwartet, ist also in den flüssigen Medien gesunder Pferdeaugen kein SAA nachzuweisen.

Verglichen mit den niedrigen Werten der gesunden Augen, wiesen Augen bei denen ein uveitisches Geschehen zugrunde lag, also die Vorstellungsgruppen **ERU** (KW: $p = 0,0008$; GK: $p = 0,0014$), **Tigerschecken** (KW: $p = 0,0025$; GK: $p = 0,0107$) und **ERU + Glaukom** (KW: $p = 0,0050$), signifikant höhere SAA-Konzentrationen auf.

Augen mit nicht-uveitischen Erkrankungen (tumoröse Veränderungen, Keratitiden u.a.) bzw. Augen die als Partnerauge eines Uveitisauges mituntersucht wurden, wiesen ebenso wie die Kontrollaugen SAA-Konzentrationen unterhalb der Messgrenze auf.

Die höchsten medianen SAA-Werte im KW konnten in den 3 Augen die sowohl an ERU als auch einem Glaukom litten ($\tilde{x} = 7,20 \mu\text{g/ml}$) gemessen werden, wobei 2 der 3 Augen kurz vor Probennahme einen Uveitisschub erlitten hatten. An zweiter Stelle fanden sich die Kammerwasserproben der 9 Tigerschecken Augen ($\tilde{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$) gefolgt von den 34 ERU Proben ($\tilde{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$). Im GK wurden die mit Abstand höchsten medianen SAA-Konzentrationen in den 78 ERU Augen gemessen ($\tilde{x} = 6,65 \mu\text{g/ml}$).

Die aus dem KW ($285,64 \mu\text{g/ml}$) und dem GK ($308,03 \mu\text{g/ml}$) bestimmten Maximalwerte stammten aus Augen, die an einer ERU erkrankt waren.

1.2. Entzündungszustand und Abstand zur letzten Entzündung

Bei der Untersuchung von erkrankten sowie von gesunden Augen zeigte sich, dass erkrankte Augen sowohl im Kammerwasser als auch im Glaskörper einen signifikant höheren Gehalt von Serum Amyloid A aufwiesen als gesunde Augen aus der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U, KW $p = 0,011$; GK $p = 0,003$). Vergleicht man die medianen Werte, zeigte sich im Kammerwasser erkrankter Augen eine 15-fache-, im Glaskörper sogar eine fast 100-fache Erhöhung der SAA-Werte im Vergleich zu gesunden Augen. Akut bzw. subakut entzündete Augen enthielten erwartungsgemäß ebenfalls signifikant mehr SAA (Mann-Whitney-U, KW: $p < 0,001$; GK: $p < 0,001$) als Augen ohne Anzeichen einer Entzündung (s. Abb. IV-1 und Abb. IV-2). Für die medianen Werte entspricht dies einer 68-fachen (KW), bzw. 300-fachen (GK) Erhöhung der Werte im Vergleich zu nicht entzündeten Augen. Die höchsten in dieser Studie gemessenen SAA-Einzelwerte lagen bei $285,64 \mu\text{g/ml}$ (KW) bzw. $308,30 \mu\text{g/ml}$ (GK). Dies entspricht einer 5000- bzw. 6000-fachen Erhöhung gegenüber dem medianen SAA von nicht entzündeten Augen. Diese Beobachtung für das Auge deckt sich mit den Aussagen diverser Autoren, die für SAA einen mehr als 10-fachen, oft aber sogar 100- bis 1000-fachen Anstieg der Plasmakonzentration während akuter Entzündungszustände angeben (PEPYS und BALTZ, 1983; SLETTEN et al., 1989; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007). Zu beachten ist hierbei, dass alle entzündeten Augen vor der Probennahme lokal mit Steroiden und systemisch mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) vorbehandelt wurden. Laut Wessling (2004) sind im Glaskörper erkrankter Augen Wirkstoffkonzentrationen der zur Therapie verwendeten nicht-steroidalen Antiphlogistika nachweisbar. Auch die höchsten in dieser Studie gemessenen SAA-Werte stammten aus Augen, die mindestens eine Woche lang mit systemischen NSAIDs und lokal angewendeten kortisonhaltigen Augensalben behandelt wurden. Folglich muss also davon ausgegangen werden, dass die hier ermittelten Serum Amyloid A-Werte, durch die Verabreichung der NSAIDs vor der Probennahme beeinflusst niedriger ausfallen könnten, als sie tatsächlich im unbehandelten Auge wären. Allerdings zeigte sich im Rahmen dieser Studie, dass für KW ($R = -0,016$; $p = 0,921$) kein bzw. für GK lediglich ein schwacher negativer Zusammenhang ($R = -0,274$; $p = 0,023$) zwischen der seit dem letzten akuten Schub vergangenen Zeit bis zur Probennahme und dem SAA-Gehalt der Probe bestand. So wies ein Auge, dessen letzter Entzündungsschub über 100 Tage zurücklag, immer noch $10,94 \mu\text{g/ml}$ SAA im Kammerwasser auf,

während ein im subakuten Zustand punktiertes Auge $< 0,1 \mu\text{g/ml}$ SAA enthielt. Da SAA durch eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit charakterisiert ist (HOFFMAN und BENDITT, 1983; UHLAR und WHITEHEAD, 1999) und man ein rasches Absinken der Plasmakonzentration nach Abklingen des Entzündungsreizes verfolgen kann, scheint diese Beobachtung überraschend, würde man doch eigentlich erwarten, dass erst kürzlich abgelaufene Entzündungen deutlich höhere SAA-Werte im Auge hinterlassen als bereits länger zurückliegende Entzündungen. Möglicherweise bleibt die SAA-Konzentration im Glaskörper deutlich länger erhalten, da das Protein zusammen mit anderen im Rahmen der Uveitis auftretenden entzündlichen Exsudaten, Entzündungszellen und Kollagenfibrillen aggregiert (SEBAG, 1989; WOLLANKE, 2002; ROTH, 2013) und in diesem Konglomerat vor einem Abtransport aus dem Auge geschützt bleibt. Diese optisch als entzündliche Einlagerungen nachvollziehbaren Aggregate scheinen auch das SAA zu binden, denn in dieser Studie zeigte sich, dass Glaskörperproben umso höhere SAA-Werte aufwiesen, je mehr Einlagerungen in der Probe enthalten waren. Der SAA-Gehalt des Kammerwassers korreliert gar nicht mit dem zeitlichen Abstand zur letzten Entzündungsreaktion, es können also auch lange Zeit nach einem Uveitis-Schub noch erhöhte SAA-Konzentrationen gemessen werden. Wie von ROTH (2013) festgestellt, stellt eine klinische Ruhephase des Auges keine immunologische Ruhephase dar. Es ist also durchaus möglich, dass das SAA-Protein aufgrund der chronischen Leptospireninfektion des inneren Auges auch in einem klinisch entzündungsfreien Intervall weiterhin produziert wird und die SAA-Konzentration daher erhöht bleibt.

1.3. Zusammenhang von Serum Amyloid A – Gehalt im Serum und in intraokularen Flüssigkeiten

Bei einigen Pferden dieser Studie konnten zusätzlich zu den Augenproben zum selben Zeitpunkt entnommene Serumproben auf SAA untersucht werden, um einen Zusammenhang zwischen den SAA-Gehältern der jeweiligen Proben zu überprüfen. Die Kammerwasserproben wiesen einen schwach positiven, aber nicht signifikanten Zusammenhang mit den Blutproben auf ($R = 0,237$; $p = 0,121$). Zwischen Glaskörperproben und Serum ergab sich kein Zusammenhang im SAA-Gehalt ($R = -0,044$; $p = 0,742$).

LABELLE et al. (2011) verglichen die SAA-Werte im Blut augengesunder Pferde mit an Uveitis, Keratitis und an systemischen entzündlichen Erkrankungen

leidenden Tieren und stellten fest, dass sich die SAA-Blutwerte der augenkranken Tiere nicht signifikant von denen der augengesunden unterschieden. Lediglich die an systemischen Erkrankungen leidenden Pferde wiesen deutlich höhere SAA-Wert auf. Sie schlossen daraus, dass der Serumgehalt von SAA nicht zu diagnostischen Zwecken bei Augenerkrankungen herangezogen werden könne. Die Autoren machen jedoch keine Angaben zum tatsächlichen Entzündungszustand der Augen zum Zeitpunkt der Probennahme (akut/subakut oder chronisch), was angesichts der kurzen Plasmahalbwertszeit von SAA nach Abebben einer akuten Reizung kritisch zu betrachten ist. Weiterhin geben sie an, dass einige der am Auge erkrankten Pferde bereits unter lokaler und systemischer entzündungshemmender Therapie standen, welche möglicherweise Einfluss auf die SAA-Werte des Blutes ausgeübt haben könnte. WANG et al. (2008) konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im SAA-Gehalt des Serums von an Glaukom erkrankten Menschen und Kontrollpersonen feststellen.

Da die Serumproben in dieser Studie in vielen Fällen auch nach eingehender lokaler und systemischer antiinflammatorischer Vorbehandlung gewonnen wurden, könnte hierin ein Grund für die nur schwach (KW) oder gar nicht (GK) mit dem SAA-Gehalt im Auge zusammenhängenden Blutwerte vermutet werden. Durch die verabreichten NSAIDs könnte eine systemische Akute-Phase-Reaktion zur Ruhe kommen und das zirkulierende SAA würde rasch über die Leber abgebaut (HOFFMAN und BENDITT, 1983; UHLAR und WHITEHEAD, 1999). Im Auge jedoch scheint es so, wie bereits beschrieben, als würde SAA aufgrund einer schlechteren Clearance des Gewebes über einen längeren Zeitraum persistieren und trotz Ende des Entzündungsreizes wären weiterhin erhöhte Werte messbar, wodurch eine Diskrepanz der SAA-Werte im Auge und im Blut zum selben Zeitpunkt zu erklären wäre. Ein Großteil der Glaskörperproben dieser Studie wurde im Zuge einer Vitrektomie gewonnen. Diese Operation wird routinemäßig nur an nicht-akut entzündeten Augen vorgenommen, sollte also eine systemische Beteiligung an der Augenentzündung bestanden haben, wäre diese zum Operationszeitpunkt wahrscheinlich bereits abgeklungen gewesen. Die Kammerwasserproben stammen hingegen aus teilweise subakut entzündeten Augen, wodurch der schwach positive Zusammenhang mit dem SAA im Serum zustande kommen könnte.

Wahrscheinlicher ist jedoch, dass es gar nicht erst zu einer systemischen Akute-Phase-Reaktion in Folge einer Reizung des Auges kommt. Eine Erklärung hierfür könnte zum einen in der, wie von LABELLE et al. (2011) ebenfalls vermutet, im Vergleich zur Lunge oder dem Darm deutlich kleineren Gewebsoberfläche liegen, welche durch eine Keratitis oder Uveitis in Mitleidenschaft gezogen wird. Zum anderen könnte der immunologisch privilegierte Status des Auges (genauer: Hornhaut, vordere Augenkammer, Glaskörper- und Subretinalraum) eine große Rolle spielen, denn es vermag mittels des ACAID (anterior chamber associated immuno deviation) Phänomens regulierend in die auf eine Augenentzündung folgende systemische Immunantwort einzugreifen und somit möglicherweise eine systemische Akute-Phase-Reaktion vollständig zu unterbinden (GRISANTI, 1998; STREILEIN et al., 2002; ZHOU und CASPI, 2010). Sollte dies der Fall sein und es besteht tatsächlich keine systemische Beteiligung an okularen Entzündungsprozessen, liegt die Vermutung nahe, dass das in dieser Studie aus den Augenproben bestimmte SAA lokal produziert wurde und nicht in Folge des Zusammenbruchs der Blut-Augenschranke über die Blutbahn ins Auge gelangt ist. Unterstützt wird die These der okularen SAA-Produktion durch den Nachweis von SAA-mRNA in den Zellen des trabekulären Maschenwerkes von menschlichen an Glaukom erkrankten Augen durch WANG et al. (2008).

Im Fall eines 4-jährigen Kaltbluthengstes, der aufgrund schwerer und therapieresistenter leptospirenbedingter Uveitiden an beiden Augen euthanasiert wurde, waren im Kammerwasser des rechten sowie im Glaskörper des linken Auges sehr hohe SAA-Werte zu messen (KW OD: 106,83 µg/ml , GK OS: 166,09 µg/ml) - der SAA-Gehalt des Serums lag hingegen mit < 0,1 µg/ml unter der Messgrenze. Trotz zweier akut entzündeter Augen war kein Hinweis auf eine systemische Beteiligung an dem Geschehen nachzuvollziehen. Allerdings war auch dieses Tier einige Tage lang sowohl lokal als auch systemisch entzündungshemmend therapiert worden.

Da eine Blutabnahme als Standarduntersuchung deutlich schneller und leichter durchzuführen ist als eine Probengewinnung aus dem inneren Auge, die eine Vollnarkose oder zumindest eine tiefe Sedation erforderlich macht, wäre es für diagnostische und therapeutische Zwecke äußerst hilfreich, könnte man Rückschlüsse über den Entzündungszustand des Auges aus dem SAA-Gehalt des Serums ziehen. Gerade hinsichtlich eines operativen Eingriffes wie zum Beispiel

der Vitrektomie, die idealerweise am entzündungsfreien Auge durchgeführt wird um Komplikationen zu minimieren, wäre es vorteilhaft, den momentanen Entzündungsstatus des inneren Auges besser einschätzen – und somit den geeigneten OP Zeitpunkt bestimmen zu können. Die medikamentöse Therapie eines uveitischen Entzündungsschubes könnte dadurch ebenfalls angepasst werden. Aufgrund des schnellen Reaktionsprofils von SAA im Blut eignet es sich gut zur Verlaufskontrolle einer Entzündungsreaktion. Zeigt sich also trotz Therapie ein weiterhin erhöhter SAA-Wert, könnte bei Pferden mit akuter Uveitis zusätzlich zur antiinflammatorischen Standardbehandlung (lokal Kortison, systemisch NSAIDS), die Entscheidung zur systemischen Gabe von Steroiden fallen, um die inflammatorische Reaktion potenter einzudämmen.

2. Serum Amyloid A - Gehalt im Auge bei verschiedenen Erkrankungen

2.1. Equine Rezidivierende Uveitis (ERU)

2.1.1. Serum Amyloid A und Leptospiren

Augen, bei denen anhand eines positiven Leptospirennachweises die Diagnose ERU gestellt wurde, wiesen laut Mann-Whitney-U-Test sowohl im Kammerwasser als auch im Glaskörper signifikant höhere SAA-Konzentrationen auf, als Augen ohne Leptospiren und somit ausgeschlossener Equiner Rezidivierender Uveitis (KW: $p = 0,005$; GK: $p < 0,001$). Betrachtet man die Methoden des Leptospirennachweises genauer, zeigt sich, dass Proben die positiv in der MAR-Untersuchung waren, signifikant mehr SAA enthielten als in der MAR negativ reagierende Proben (Mann-Whitney-U, KW: $p = 0,007$; GK: $p < 0,001$). Darüber hinaus bestand ein starker und signifikant positiver Zusammenhang von MAR-Titerhöhe und dem SAA-Gehalt der Proben (Spearman-Rho, KW: $R = 0,833$, $p < 0,001$; GK: $R = 0,469$, $p < 0,001$). Für die Untersuchung mittels PCR und ELISA konnte für die Kammerwasserproben kein Unterschied im SAA-Gehalt gefunden werden (PCR: $p = 0,060$; ELISA: $p = 0,741$), in den mit diesen Methoden positiv getesteten Glaskörperproben war jedoch signifikant mehr SAA nachweisbar als in den negativen Proben (PCR: $p < 0,001$; ELISA: $p = 0,006$). Da die Kammerwasserproben zum Leptospirennachweis meist entnommen werden wenn die ophthalmoskopischen Befunde am Auge nicht eindeutig oder gravierend genug

für eine Diagnose der ERU sind, könnte der gute Zustand dieser beprobten Augen der Grund für die nicht-signifikant unterschiedlichen SAA-Gehalte in durch PCR und ELISA getesteten Kammerwasserproben sein.

Dass die leptospirenhaltigen Augen deutlich mehr SAA aufweisen als ebenfalls an Entzündungen leidende - allerdings bakterienfreie - Augen, deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren, die besonders im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen sehr hohe SAA-Konzentrationen im Serum und im Gelenk nachweisen konnten (PEPYS et al., 1989; CHAVATTE et al., 1992; STONEHAM et al., 2001; LUDWIG et al., 2016). Untersuchungsergebnisse zu SAA in equinen Augenmedien existierten bis dato nicht, es bietet sich jedoch ein Vergleich mit Gelenkserkrankungen an, da das Gelenk ähnlich wie das Auge ebenfalls als „immunologische Nische“ betrachtet wird, in der sich einmal eingedrungene Erreger einer Eliminierung durch das Immunsystem entziehen können (TRAUTWEIN G. et al., 1989; WOLLANKE, 2002; WOLLANKE et al., 2004). SAA ist bei Pferden mit Arthritis zusätzlich zum Serum ebenfalls in der Synovia nachweisbar. Die höchsten SAA-Konzentrationen in der Synovia wurden bei bakteriell bedingten Arthritiden beobachtet, aseptische Gelenkentzündungen im Sinne einer Arthrose oder Osteochondrosis dissecans verursachten keine erhöhten SAA-Werte. Da in der Synovia der erkrankten Gelenke, zusätzlich zu den SAA-Isoformen aus dem Serum, zwei gelenksspezifische Isoformen nachgewiesen werden konnten die nicht im Serum zu finden waren, wird vermutet, dass das SAA zumindest zu einem Teil lokal durch Chondrozyten oder Synoviozyten produziert wird (JACOBSEN et al., 2006c; JACOBSEN et al., 2006b; LUDWIG et al., 2016). Weil bei Gelenkserkrankungen, die typischerweise ohne systemische Entzündungsreaktion ablaufen, trotz möglicher lokaler Produktion keine erhöhten Proteinkonzentrationen gefunden wurden, kann gemutmaßt werden, dass tatsächlich die Bakterien der auslösende Faktor für eine Beteiligung von SAA am Entzündungsgeschehen sind.

SAA bindet nachgewiesenermaßen an das Outer Membrane Protein A (OmpA), ein Membranprotein das bei fast allen gramnegativen Bakterien und auch bei Leptospiren gefunden werden kann (HARI-DASS et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2011). Durch die Bindung opsonisiert SAA das Bakterium und aktiviert Abwehrmechanismen durch Makrophagen und neutrophile Granulozyten, unter anderem mittels erhöhter Phagozytoseaktivität beider Zelltypen (SHAH et al.,

2006). HARI-DASS et al. (2005) vermuten, dass das SAA-Protein an Orten produziert wird, die Schutz vor gramnegativen Bakterien benötigen; eine intraokulare Antikörperproduktion gegen Leptospiren gilt als bewiesen (WOLLANKE et al., 2004), wodurch das Auge als ein solcher Ort betrachtet werden kann. Hiermit ließen sich die hohen SAA-Werte in leptospirenbesiedelten ERU Augen - die vor allem in Glaskörperproben deutlich höher sind als bei anderen Augenerkrankungen - erklären. Wie bereits weiter oben ausgeführt, korreliert die SAA-Konzentration des Auges nur schwach bzw. gar nicht mit dem Gehalt im Blut. Daher kann vermutet werden, dass durch die Besiedelung des Auges mit gramnegativen Bakterien ausgelöst, eine lokale SAA-Produktion, ähnlich derer im Gelenk, stattfinden könnte. Gegen die Theorie, dass die Leptospiren für erhöhte SAA-Werte im Auge verantwortlich sind, sprechen allerdings die in dieser Studie gemessenen, nicht-signifikant unterschiedlichen Konzentrationen in leptospirenhaltigen ERU-Augen und leptospirenfreien Tigerscheckenaugen. Ein aussagekräftiger statistischer Vergleich der SAA-Werte beider Gruppen ist aufgrund der deutlich geringeren Probenanzahl der Tigerschecken in dieser Studie nicht möglich, und sollte mit vergleichbaren Probenzahlen beider Krankheiten durchgeführt werden um weiterführende Angaben hinsichtlich der Leptospirenbeteiligung an der SAA-Konzentration treffen zu können.

2.1.2. Serum Amyloid A Cut-Off Wert für ERU

Der Cut-Off Wert bezeichnet in einem diagnostischen Test den quantitativen Wert, der zwischen einem positiven oder einem negativen Testergebnis differenziert und somit die untersuchte Probe einem der beiden getesteten Krankheitszustände (in diesem Fall: an ERU erkrankt ja oder nein) zuordnet. Um herauszufinden ob SAA zusätzlich zu den üblichen Leptospirennachweisen durch MAR, PCR und ELISA zur Diagnose der Equinen Rezidivierenden Uveitis genutzt werden kann, wurde der SAA Cut-Off Wert aus dem KW und dem GK für diese Erkrankung bestimmt.

Für die Kammerwasserproben liegt der Cut-Off Wert bei $> 2,36 \mu\text{g/ml}$ – allerdings scheint er aufgrund niedriger Sensitivität (55,88 %) und Spezifität (80 %) nicht geeignet, das Vorliegen einer leptospirenbedingten Uveitis sicher zu bestätigen oder auszuschließen.

Der Cut-Off Wert für eine leptospirenbedingte ERU im Glaskörper liegt bei $> 2,04 \mu\text{g/ml}$. Da die Sensitivität nur bei 68,83 % liegt, eignet sich auch dieser ermittelte

Wert nicht dazu, die ERU sicher als solche zu diagnostizieren. Aufgrund der hohen Spezifität (92,86 %) kann bei einem Überschreiten des Cut-Off Wertes jedoch sehr wahrscheinlich vom Vorliegen einer leptospirenbedingten ERU ausgegangen werden. Bei SAA-Werten die unter 2,04 µg/ml liegen kann eine ERU allerdings nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

In den Fällen, bei denen die Konzentration des SAA im Glaskörper oberhalb des festgelegten Cut-Off Wertes lag, war die MAR-Untersuchung in über 92 % der Proben positiv für Leptospiren. Während sich zwischen der SAA-Konzentration im Glaskörper und dem Ergebnis der MAR eine hohe Übereinstimmung zeigte, wichen die Ergebnisse in einigen Fällen von denen der PCR ab: 12,2 % der Proben, die über dem SAA-Schwellenwert für eine ERU lagen und positiv mittels MAR getestet waren, wiesen ein negatives PCR-Ergebnis für Leptospiren auf. Daher könnte die Bestimmung von Serum Amyloid A in Glaskörperproben neben den gängigen diagnostischen Verfahren zur Bestätigung einer Equinen Rezidivierenden Uveitis sinnvoll sein.

2.2. Amyloidablagerungen

In chronisch an ERU erkrankten Augen konnten **Amyloidablagerungen** auf dem nicht-pigmentierten Ziliarkörperanteil nachgewiesen werden (DUBIELZIG et al., 1997; OSTEVIK et al., 2014). CIELEWICZ (2014) fand diese Ablagerungen ebenfalls - sowohl bei ERU als auch bei Appaloosuveitis - und konnte bei Glaukomaugen Amyloid nicht nur auf dem Ziliarkörper, sondern zusätzlich auch im Ziliarspalt nachweisen. Dieser Fund wird als ein Grund für die Kammerwasserabflussstörung beim Glaukom angesprochen. Die Ablagerungen bestehen hauptsächlich aus Amyloid A, in einigen Proben konnte jedoch auch Amyloid L nachgewiesen werden. Woher das abgelagerte Amyloid stammt scheint noch nicht gänzlich geklärt. Da das Glaukom nur in Einzelfällen und dann typischerweise erst viele Jahre nach der ERU auftritt, wird von einem chronisch schleichenden Vorgang ausgegangen (SCHINAGL, 2017). Zwischen Linsenschäden und Amyloidablagerungen im Ziliarspalt besteht ein positiver Zusammenhang und es wird vermutet, dass aus vorgeschädigten Linsen (z. B. Katarakt in Folge der ERU) kristallines Linsenprotein austritt. Dieses ruft wiederum eine phakolytische Uveitis hervor, in deren entzündlichem Milieu das Linsenprotein schließlich zu Amyloidfibrillen umgefaltet werden kann (MEEHAN et al., 2004; CIELEWICZ, 2014).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass im equinen Auge - verstärkt im Zusammenhang mit der ERU bzw. Tigerscheckenuveitis - hohe SAA-Konzentrationen aufzufinden sind. Es besteht also die Möglichkeit, dass das abgelagerte Amyloid zumindest zu einem Teil aus den (teilweise längerfristig) erhöhten SAA-Konzentrationen in Kammerwasser und Glaskörper der entzündeten Augen entsteht. Wird A-SAA abgebaut, kann es zu Amyloidfibrillen aggregieren und sich ablagern. Solche Amyloidfibrillen können im Fall eines Glaukoms in zusammengelagerter Form bei einer Größe von 8-10 nm die Trabekelzwischenräume (bis zu 3 µm) verlegen (SMITH et al., 1986; COHEN und CONNORS, 1987; UHLAR und WHITEHEAD, 1999; CIELEWICZ, 2014). Zudem ist A-SAA der Serumvorläufer des Amyloid A Proteins, welches als Hauptbestandteil der Amyloidablagerungen bei Amyloid A Amyloidosen – wie zum Beispiel der reaktiven Amyloidose als Folge wiederholt auftretender akuter Entzündungsepisoden (vergleichbar mit der ERU) - gilt und ebenfalls als Bestandteil der Amyloidablagerungen in Pferdeaugen identifiziert wurde (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; CIELEWICZ, 2014). Die Beobachtung, dass in Glaukomaugen mit Leptospiren deutlich mehr Amyloidablagerungen festgestellt werden konnten als in Augen ohne Leptospiren (CIELEWICZ, 2014) deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Auch hier wiesen Augen mit positivem Leptospirenbefund signifikant mehr SAA auf, als Augen ohne Leptospiren. Da die Proben aus den bereits an Glaukom leidenden Augen deutlich weniger SAA aufwiesen als die Proben aus an ERU erkrankten Augen und oft ein großer zeitlicher Abstand zwischen dem Sistieren der Uveitisschübe und der Glaukomentstehung liegt (SCHINAGL, 2017), kann spekuliert werden, ob das in ERU-Augen flottierende SAA zum Zeitpunkt der manifesten Glaukomerkrankung entweder resorbiert wurde oder aber bereits in Amyloidablagerungen oder dem Gewebe des TM gebunden vorliegt und somit in den flüssigen Medien nicht mehr messbar ist.

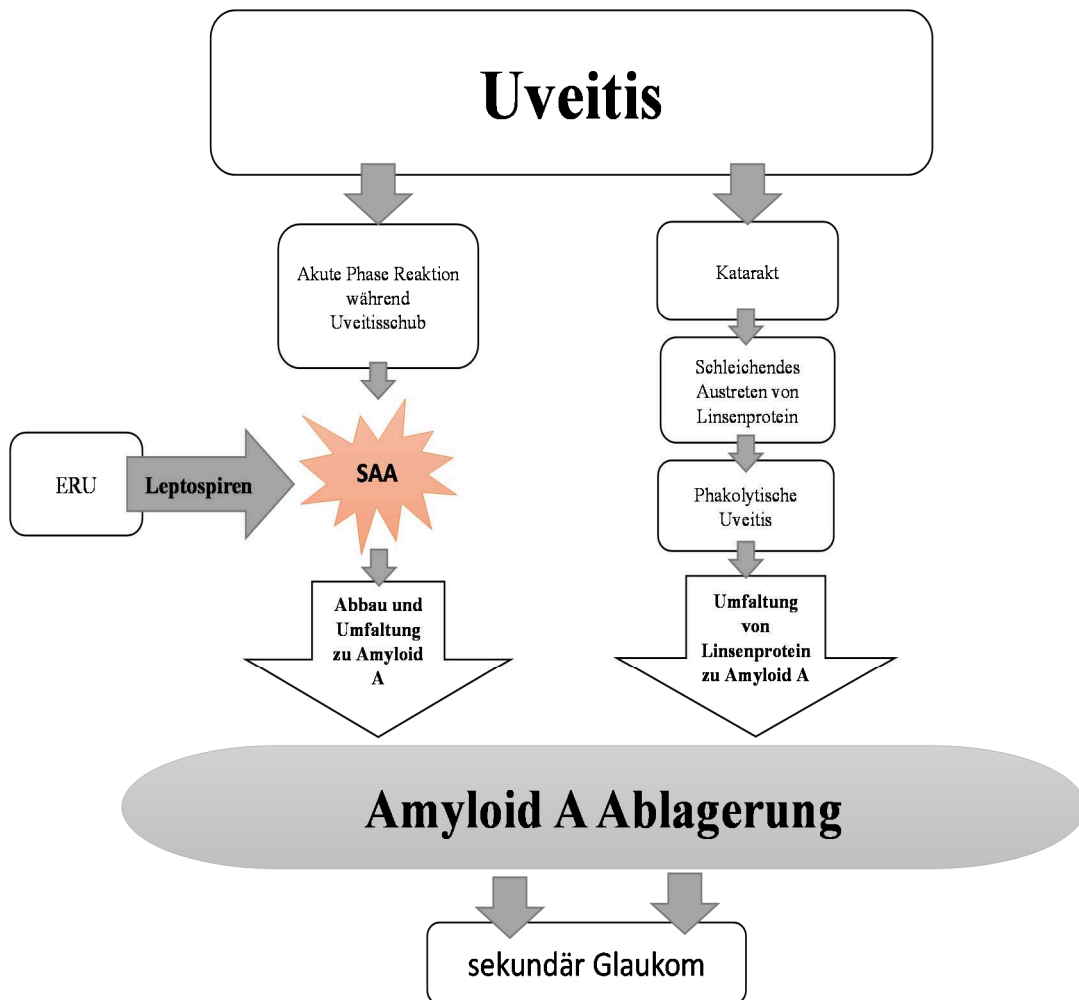


Abb. V-1: Darstellung der Abläufe die zu den Amyloid A Ablagerungen in ERU-, Tigerschecken- und Glaukomaugen führen können

2.3. Serum Amyloid A als prognostischer Marker für eine Glaukomerkrankung nach ERU

Für das sekundäre Glaukom beim Pferd wird die Uveitis als eine der Hauptursachen angegeben, wobei der Equinen Rezidivierenden Uveitis eine nicht unerhebliche Bedeutung zugesprochen wird (CULLEN und GRAHN, 2000; WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011; CURTO et al., 2014). Folgeerscheinungen der ERU wie eine Verlegung des Kammerwinkels durch Entzündungsprodukte, hintere Synechien oder Linsensubluxationen können zu Störungen des Kammerwasserabflusses und einem folglich erhöhten inneren Augendruck führen (WILCOCK et al., 1991; WILKIE und GILGER, 2004; UTTER und BROOKS, 2011).

Bei humanen Glaukompatienten konnte eine lokale Produktion von SAA-2 im trabekulären Maschenwerk (TM) nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass das Protein die Entstehung eines Glaukoms auf zwei Weisen begünstigen könnte: zum einen durch eine übermäßige Ansammlung von SAA im Gewebe, einhergehend mit der Bildung von unlöslichen Plaques im Sinne einer Amyloidose, welche die Gewebefunktion physikalisch stark beeinflussten. Zum anderen durch zytokinartige Eigenschaften des Proteins (unter anderem die Hochregulation von IL-8) durch die das Protein Einfluss auf zelluläre Signalwege des Gewebes nimmt und so zu funktionalen Veränderung des trabekulären Maschenwerks und einem gestörten Kammerwasserabfluss führen kann (UHLAR und WHITEHEAD, 1999; WANG et al., 2008). SAA könnte demnach also auch beim Pferd im trabekulären Maschenwerk produziert werden. Ein Nachweis dieser lokalen Produktion steht derzeit jedoch noch aus.

Auf der Annahme basierend, dass SAA im Auge an der Glaukopathogenese beteiligt sein könnte, wurden asservierte Glaskörperproben von an ERU erkrankten Augen ausfindig gemacht, die nach der Vitrektomie an einem Glaukom erkrankt waren ($n = 12$), sowie vergleichend dazu Augen, die ca. 10 Jahre post OP keinen erhöhten Augeninnendruck aufwiesen ($n = 15$) (SCHINAGL, 2017). Diese Proben wurden auf ihren SAA-Gehalt untersucht um eventuell Hinweise auf eine Glaukomentstehung post ERU zu finden, denn bisher ist in 79,4 % der Fälle die Krankheitsentwicklung zum Zeitpunkt der Operation noch nicht absehbar (SCHINAGL, 2017). Es zeigte sich jedoch, dass die Augen die später am Glaukom erkrankten zum Zeitpunkt der Vitrektomie keinen signifikant unterschiedlichen SAA-Gehalt aufwiesen im Vergleich zu den Augen ohne spätere Glaukomerkrankung ($p = 0,446$). In beiden Gruppen kamen sowohl sehr niedrige als auch deutlich erhöhte SAA-Konzentrationen vor (Glaukom: $< 0,1 - 22,20 \mu\text{g/ml}$; kein Glaukom $< 0,1 - 48,77 \mu\text{g/ml}$). Aufgrund der großen Überlappung der Werte beider Gruppen ist es nicht möglich, die SAA-Konzentration einer Glaskörperprobe als prognostischen Faktor hinsichtlich der Entstehung eines Sekundärglaukoms zu nutzen. Beim Vergleich der Augenbefunde beider Gruppen fällt auf, dass die Augen in denen ein erhöhter SAA-Gehalt nachweisbar war und die ein Glaukom entwickelten, deutlich ausgeprägtere Linsenveränderungen aufwiesen, als Augen mit ebenfalls erhöhtem SAA-Gehalt, die nicht an einem Glaukom erkrankten.

2.4. Aussicht

Bisher ist die Einschätzung des Entzündungszustandes eines Auges nur anhand der ophthalmologischen Befunde möglich, die Befunderhebung unterliegt jedoch subjektiven Schwankungen von Untersucher zu Untersucher. Für eine objektive Verlaufskontrolle während der Therapie bzw. um den geeigneten Zeitpunkt für einen operativen Eingriff mit möglichst minimalem Komplikationsrisiko abschätzen zu können, wäre eine einfach zu gewinnende Blutuntersuchung, die Rückschlüsse auf den Reizzustand des Auges ermöglicht, äußerst hilfreich. Bisherige Studien konnten keinen Zusammenhang von Augenentzündungen und erhöhten SAA-Blutwerten finden, allerdings waren die meisten der untersuchten Pferde unter antiinflammatorischer Therapie oder die Augen waren nicht akut gereizt. Um eine Aussage über eine systemische Beteiligung von SAA an (intra-) okularen Entzündungen zu erhalten, sollten sowohl Serum als auch Kammerwasser- und Glaskörperproben von Pferden mit akuten Augenentzündungen gewonnen und untersucht werden - ohne dass vorausgehend eine eventuell verfälschende entzündungshemmende Therapie verabreicht wurde. Da möglicherweise aufgrund des ACAID-Phänomens gar keine systemische Beteiligung an einer okularen Entzündung stattfinden kann, liegt die Vermutung nahe, dass eine lokale, intraokulare Produktion des SAA-Proteins stattfindet. Um diese nachzuweisen, müsste eine Studie durchgeführt werden, die sowohl Augen- als auch Serumproben auf den SAA-Gehalt untersucht, und anschließend ähnlich der von JACOBSEN (2006b) beschriebenen Methode für Serum- und Synoviaprobe, die vorgefundenen SAA-Isoformen der verschiedenen Probenmedien auf Übereinstimmungen bzw. Unterschiede miteinander vergleicht.

Laut SCHINAGL (2017) wiesen 12,4 % der wegen Uveitis vitrektomierten Augen bei späteren Untersuchungen eine mature Katarakt auf, 11,4 % der Augen erblindeten in Folge einer Netzhautablösung. Da das Ausmaß der Akute-Phase-Reaktion unter anderem mit der Schwere einer Infektion und dem Grad der Gewebszerstörung zusammenhängt (JACOBSEN et al., 2004; JACOBSEN und ANDERSEN, 2007), könnte die SAA-Konzentration der intraokularen Proben unter Umständen als prognostischer Indikator für den weiteren Erhalt des Auges bzw. der Sehfähigkeit nach einer Vitrektomie genutzt werden. Hierfür wäre eine Langzeitstudie sinnvoll, die den SAA-Gehalt der intraokularen Proben in Relation zu den nachfolgend am Auge auftretenden Veränderungen setzt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Das Akute-Phase-Protein Serum Amyloid A (SAA) gilt als sensibler Entzündungsmarker beim Pferd. Infolge von Infektion oder Gewebszerstörung kann es um das Tausendfache ansteigen und sehr schnell abfallen sobald die Entzündungsreaktion endet. Die Rolle von SAA bei equinen Augenentzündungen ist bisher kaum untersucht worden. SAA gilt als Vorläufer von Amyloid A, dessen Ablagerungen in Uveitis- und Glaukomaugen nachgewiesen werden konnten und beim equinen Glaukom durch Verlegung des Ziliarspalts für die Kammerwasserabflussstörung verantwortlich gemacht werden.

Das Ziel dieser Studie war es, die Beteiligung von SAA an okularen Erkrankungen zu untersuchen und seine Bedeutung als diagnostisches Hilfsmittel bei Augenentzündungen zu evaluieren. Hierzu wurden Kammerwasser (KW) - und Glaskörperproben (GK) von gesunden und augenkranken Tieren auf SAA untersucht und zugehörige Serumproben auf eine Korrelation im SAA-Gehalt verglichen.

Patienten und Methode

Insgesamt wurden 220 intraokulare Proben von 152 Pferden, bestehend aus 90 Kammerwasser- und 130 Glaskörperproben, sowie in 86 Fällen Serum untersucht. Das zu untersuchende Material wurde im Rahmen von diagnostischen Parazentesen, Vitrektomien oder nach der Euthanasie von Pferden gewonnen. 109 Proben stammten aus Augen, die an ERU litten, 15 aus am Glaukom erkrankten Augen und 6 Proben stammten aus Augen, die sowohl an einer ERU als auch an einem Glaukom litten. 12 Punktate wurden aus Augen von Tigerschecken entnommen, bei denen die Laboruntersuchung auf intraokulare Leptospiren negativ verlief. 14 Proben stammten aus Augen, die an sonstigen (hauptsächlich das äussere Auge betreffenden) Augenerkrankungen litten. In 7 Fällen wurden klinisch gesunde Augen beprobt, deren Partnerauge an ERU erkrankt war. 6 Proben stammten aus Augen bei denen trotz ähnlicher Symptome eine ERU ausgeschlossen wurde. Die Kontrollgruppe bestand aus 24 Proben augengesunder Tiere. Zusätzlich wurden 27 Proben aus 27 an ERU erkrankten Augen von 26 Pferden retrospektiv untersucht. In 12 dieser Fälle hatte sich 1 - 5 Jahre nach der Vitrektomie bekanntermaßen ein

Glaukom entwickelt. Bei den anderen 15 Augen war im Verlauf von 10 Jahren nach Vitrektomie kein Glaukom aufgetreten. Alle Proben wurden direkt nach Entnahme bei -17 Grad Celsius gefroren und zur SAA-Bestimmung mittels ELISA durch das LABOKLIN Labor eingesandt.

Ergebnis

Bei gesunden Augen sowie bei nicht uveitis-assoziierten Augenveränderungen lagen die SAA-Konzentrationen in KW und GK unterhalb der Messgrenze ($< 0,1 \mu\text{g/ml}$). Bei uveitischen Erkrankungen wie der ERU oder der Tigerscheckenuveitis konnten hingegen signifikant erhöhte SAA-Werte in KW (ERU: $\bar{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,0008$; Tigerschecken: $\bar{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,0025$) und GK (ERU: $\bar{x} = 6,56 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,0014$; Tigerschecken: $\bar{x} = 0,38 \mu\text{g/ml}$; $p = 0,0107$) beobachtet werden. Die SAA-Konzentrationen dieser beiden Erkrankungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, weder im KW noch im GK (KW: $p = 0,9348$; GK: $p = 0,1386$). Akut bzw. subakut entzündete Augen enthielten signifikant höhere Konzentrationen an SAA als Augen ohne Entzündungsanzeichen (KW: $p < 0,001$; GK: $p < 0,001$). Augen bei denen eine intraokulare Leptospireninfektion nachgewiesen worden war, wiesen signifikant höhere SAA-Konzentrationen auf als Augen ohne Hinweise auf eine Leptospireninfektion (KW: $p = 0,005$; GK: $p = 0,001$). Die Konzentration an SAA korrelierte stark und signifikant positiv mit der Titerhöhe der MAR zum Leptospirennachweis (KW: $R = 0,833$, $p < 0,001$; GK: $R = 0,469$, $p < 0,001$). Im Glaskörper lag der SAA-Cutoff Wert zur Bestimmung einer ERU bei $> 2,04 \mu\text{g/ml}$. Zwischen SAA-Gehalt von Serum und KW bestand lediglich ein schwacher, nicht signifikanter, positiver Zusammenhang ($R = 0,237$; $p = 0,121$). Für Serum und GK ließ sich keine Korrelation im SAA-Gehalt nachweisen ($R = -0,044$; $p = 0,742$). Augen, die an einem Glaukom erkrankt waren, wiesen im KW Konzentrationen unterhalb der Messgrenze ($\bar{x} = < 0,1 \mu\text{g/ml}$) und im GK geringgradig erhöhte SAA-Werte auf ($\bar{x} = 0,94 \mu\text{g/ml}$). Zwischen Augen, die nach der Vitrektomie ein Glaukom entwickelten, und Augen, die kein Glaukom entwickelt haben, bestand zum Zeitpunkt der Operation kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt des Glaskörpers ($p = 0,446$).

Fazit

Serum Amyloid A ist an Entzündungsreaktionen des inneren Auges beteiligt. Es scheint in KW und GK, vermutlich aufgrund der Sonderstellung des Auges als

immunologische Nische, deutlich länger nachweisbar zu sein als im Serum, wo seine Konzentration analog zum Abklingen der Symptomatik rasch abnimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die intraokulare Leptospireninfektion zu einer deutlich ausgeprägteren SAA-Beteiligung führt als nicht-infektiöse okulare Erkrankungen. Je höher der Antikörpertiter gegen Leptospiren, umso höher war der Gehalt des Proteins (KW: $R = 0,833$; GK: $R = 0,469$). SAA scheint also eine direkte Rolle in der Abwehr der gramnegativen Bakterien im Augeninneren zu spielen. Die schlechte bzw. nicht vorhandene Korrelation der SAA-Konzentration aus Serum und intraokularen Proben legt den Schluss nahe, dass es, ähnlich wie in Gelenken bereits nachgewiesen, zumindest zu einem Teil lokal produziert wird. Die Untersuchung des SAA-Blutwertes zur Diagnostik von Augenerkrankungen ist folglich nicht aussagekräftig. Diese These sollte jedoch anhand akut unter Augenentzündungen leidender Pferde, die keine eventuell verfälschende antiinflammatorische Therapie erhalten, überprüft werden. Das bei an Uveitis erkrankten Augen deutlich erhöhte SAA könnte zu intraokularen Amyloidablagerungen führen, die in ERU-, Tigerschecken-, und Glaukomaugen nachgewiesen wurden und als potentieller Auslöser von Kammerwasserabflussstörungen betrachtet werden. Mangels signifikantem Unterschied im SAA-Gehalt von Proben aus an ERU erkrankten Augen, die nach der Vitrektomie ein bzw. kein Glaukom entwickelten, lässt sich SAA jedoch nicht als prognostischer Marker für eine Glaukomerkrankung post-ERU nutzen.

VII. SUMMARY

Background

The acute-phase protein Serum Amyloid A (SAA) is considered to be a sensitive marker for inflammation in horses and humans. Its concentrations may increase up to a thousand times in response to tissue injury or infection and decrease quickly after the stimulus subsides. The proteins involvement in equine ocular diseases has so far barely been examined. SAA is considered to be a precursor of Amyloid A, which has shown to be deposited in eyes suffering from uveitis or glaucoma. Amyloid A deposits are deemed responsible for obstructing the aqueous outflow pathway, resulting in an increase of intraocular pressure.

The main goal of this study was to determine the participation of SAA in ocular diseases and to evaluate its use as a diagnostic tool. To this end, SAA was measured in serum, aqueous humor (AH) and vitreous body (VB) of healthy horses and horses suffering from various types of eye disease. Serum concentrations were compared to the SAA levels in corresponding ocular fluids.

Material and Methods

In this report 220 intraocular samples from 151 horses (90 samples of aqueous humor, 130 samples of vitreous body) and 86 serum samples were examined. The samples were obtained from the horses by paracentesis, vitrectomy or after euthanasia. 109 samples were taken from eyes suffering from ERU, 15 samples were gained from glaucomatous eyes and 6 samples stem from eyes that suffered from both ERU and Glaucoma. 12 specimens were obtained from eyes affected by Leopard-Piebald-Uveitis (Knabstrupper and Appaloosa) that were tested negative for *Leptospira*. 14 samples were taken from eyes with various diseases (that mostly affected the outer eye). In 7 cases samples were obtained from clinically healthy eyes whose partner-eye suffered from ERU. 6 specimens were taken from eyes showing symptoms similar to ERU. The control group consisted of 24 samples from healthy eyes. Additionally, 27 samples of 27 eyes suffering from ERU were examined retrospectively. 12 of these samples were taken from eyes that had developed Glaucoma 1-5 years after Vitrectomy. 15 samples stem from eyes that evidentially had not developed Glaucoma up to 10 years after Vitrectomy. All samples were frozen at -17 degrees Celsius directly after extraction, and then sent

to the LABOKLIN Laboratory for SAA determination via ELISA.

Results

In healthy eyes and in eyes that exhibited non-uveitic related changes to the eye, SAA concentrations were below the detection limit ($< 0,1 \mu\text{g/ml}$). In eyes suffering from uveitis, such as ERU and Leopard-Piebald-Uveitis, SAA concentrations were significantly increased both in aqueous humor (ERU: $\bar{x} = 3,00 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,0008$; Leopard-Piebald: $\bar{x} = 5,21 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,0025$) and vitreous body (ERU: $\bar{x} = 6,56 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,0014$; Leopard-Piebald: $\bar{x} = 0,38 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,0107$). The SAA concentrations did not differ significantly between those two diseases, neither in aqueous humor nor in vitreous body (KW: $p = 0,9348$; GK: $p = 0,1386$). Samples obtained from eyes that were acutely inflamed contained significantly more SAA than eyes with no sign of inflammation (AH: $p < 0,001$; VB: $p < 0,001$). Concentrations of SAA were significantly higher in eyes where intraocular leptospiral infection could be verified, than in eyes where leptospira could not be detected. The amount of SAA correlated greatly and significantly positive with the level of the MAR titer for leptospira (AH: $R = 0,833$; VB: $R = 0,469$). The SAA cutoff level for determining ERU in the vitreous body was $> 2,04 \mu\text{g/ml}$. SAA in serum and aqueous humor correlated weakly and non-significantly positive ($R = 0,237$; $p = 0,121$). SAA in serum and vitreous body did not correlate at all ($R = -0,044$; $p = 0,742$). Eyes suffering from Glaucoma contained SAA concentrations below the detection limit in aqueous humor ($\bar{x} < 0,1 \mu\text{g/ml}$), whereas SAA concentrations were slightly elevated in vitreous body ($\bar{x} = 0,94 \mu\text{g/ml}$). The SAA concentration did not differ significantly in eyes that did, and eyes that did not develop glaucoma secondarily to ERU ($p = 0,446$).

Conclusion

SAA is participating in intraocular inflammation. It seems that, unlike in serum, increased amounts of the protein can be measured for a longer period of time in aqueous humor and vitreous body after the inflammation has subsided. The extended increase of SAA in the eye might be due to the immunologic privilege. It was demonstrated that the bacterial infection of the inner eye by leptospira seems to trigger considerably higher amounts of SAA than non-infectious eye diseases. SAA concentration correlated strongly with the antibodytiter against leptospira (AH: $R = 0,833$; VB: $R = 0,469$), thus it seems that SAA might be relevant in

fighting the gramnegative bacteria. Due to the low (AH) or nonexistent (VB) correlation between SAA in serum and in the eye it is perceived that SAA might at least be partially produced locally. Using the SAA serum concentration as a diagnostic tool for eye diseases is therefore not possible; this conclusion should however be verified by examining samples from acutely inflamed horse eyes and the corresponding serum, without subjecting the horse to possibly falsifying antiinflammatory treatment. As shown in this study, SAA concentrations are elevated in eyes suffering from ERU, Leopard-Piebald-Uveitis and Glaucoma. Those increased concentrations might lead to the Amyloid residues that are considered responsible for a malfunctioning aqueous outflow and an increased intraocular pressure. Since there is no significant difference in the SAA levels of eyes suffering from ERU with and without development of a secondary glaucoma, the protein cannot be used as a prognostic tool for glaucoma.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

BAAKE E.I.A., VON BORSTEL M., ROHN K. und OHNESORGE B. (2016): Detection of intraocular leptospiral DNA, antibodies and *Leptospira* spp. in horses with equine recurrent uveitis in different laboratories. *Pferdeheilkunde*; 32: 346-56.

BABUDIERI B. (1958): Animal Reservoirs of Leptospire. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 70: 393-413.

BADOLATO R., WANG J.M., STORNELLO S.L., PONZI A.N., DUSE M. und MUSSO T. (2000): Serum amyloid A is an activator of PMN antimicrobial functions: induction of degranulation, phagocytosis, and enhancement of anti-Candida activity. *J. Leukoc. Biol.*; 67: 381-6.

BAL A.E., GRAVEKAMP C., HARTSKEERL R.A., DE MEZA-BREWSTER J., KORVER H. und TERPSTRA W.J. (1994): Detection of leptospire in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *Journal of clinical microbiology*; 32: 1894-8.

BARKAY S. und GARZOZI H. (1990): Leptospirosis. In: *The eye in systemic disease*: J.B. Lippincott, Philadelphia, Grand Rapids 166-70.

BARNETT K.C., CRISPIN S.M., LAVACH J.D. und MATTHEWS A.G. (1995): Anterior chamber, Aqueous and Glaucoma. In: *Color atlas and text of equine ophthalmology*: Mosby-Wolfe 142-5.

BARTEL S.F. (2004): Retrospektive kasuistische Analyse von 369 Pferden mit equiner rezidivierender Uveitis (ERU). *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

BAUMANN H. und GAULDIE J. (1994): The acute phase response. *Immunology today*; 15: 74-80.

BAUMGART A. (2014): Cyclosporin A und dessen möglicher Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

BAUMGART A. und GERHARDS H. (2014): Besonderheiten der Tigerschecken-Uveitis und möglicher Cyclosporin A-Einsatz in deren Therapie in Deutschland. *Pferdeheilkunde*; 30: 626-31.

BAUSSERMAN L.L., SARITELLI A.L., VAN ZUIDEN P., GOLLAHER C.J. und HERBERT P.N. (1987): Degradation of serum amyloid A by isolated perfused rat liver. *J. Biol. Chem.*; 262: 1583-9.

BERG L.C., THOMSEN P.D., ANDERSEN P.H., JENSEN H.E. und JACOBSEN S. (2011): Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. *Vet Immunol Immunopathol*; 144: 155-9.

BISTNER S. und SHAW D. (1980): Uveitis in the horse: Part II-diagnosis and therapy. *Minnesota Vet*, 20, 36-42.

BORSTEL M., OEY L., STRUTZBERG-MINDER K. und BOEVÉ M.H. (2010): Direkter und indirekter Nachweis von Leptospiren aus Glaskörperproben von Pferden mit ERU. *Pferdeheilkunde*; 26: 219-25.

BRANDES K., WOLLANKE B., NIEDERMAIER G., BREM S. und GERHARDS H. (2007): Recurrent uveitis in horses: vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospire. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*; 54: 270-5.

BREM S., GERHARDS H., WOLLANKE B., MEYER P. und KOPP H. (1998): Demonstration of intraocular leptospira in 4 horses suffering from equine recurrent uveitis (ERU). *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*; 111: 415-7.

BREM S., GERHARDS H., WOLLANKE B., MEYER P. und KOPP H. (1999a): 35 leptospira isolated from the vitreous body of 32 horses with recurrent uveitis (ERU). *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*; 112: 390-3.

BREM S., STAAK C., SCHÖNBERG A., KOPP H. und MEYER P. (1999b): Beitrag zur Leptospirenserologie des Hundes. *Tierärztliche Umschau*; 54: 83-7.

BREM S. und SCHÖNBERG A. (2009): Spirochäten. In: *Mikrobiologische Diagnostik: Bakteriologie - Mykologie - Virologie - Parasitologie*: Thieme Verlag, Stuttgart 580-3.

BROOKS D.E., MCCracken M.D. und SAMUELSON D.A. (1987): Suspected primary glaucoma in two horses. *18th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists*; Vol. 1.

BROOKS D.E. (2002): Equine Ophthalmology. *AAEP Proceedings*; 48: 300-13.

BROOKS D.E. und MATTHEWS A.G. (2013): Equine Ophthalmology. In: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*: John Wiley & Sons, Ltd 331-78.

BURKHART C.N. und BURKHART C.G. (2005): The mole theory: primary function of melanocytes and melanin may be antimicrobial defense and immunomodulation (not solar protection). *International Journal of Dermatology*; 44: 340-2.

CANISSO I.F., BALL B.A., CRAY C., SQUIRES E.L. und TROEDSSON M.H. (2015): Use of a Qualitative Horse-Side Test to Measure Serum Amyloid A in Mares With Experimentally Induced Ascending Placentitis. *Journal of Equine Veterinary Science*; 35: 54-9.

CHAVATTE P.M., PEPYS M.B., ROBERTS B., OUSEY J.C., MCGLADDERY A.J. und ROSSDALE P.D. (1992): Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *R and W Publications (Newmarket) Ltd.*

CHRISTENSEN M., JACOBSEN S., ICHIYANAGI T. und KJELGAARD-HANSEN M. (2012): Evaluation of an automated assay based on monoclonal anti-

human serum amyloid A (SAA) antibodies for measurement of canine, feline, and equine SAA. *Vet J*; 194: 332-7.

CHRISTOFFERSEN M., METTE C., BAAGOE C.D., CAMILLA DOOLEWEERDT B., JACOBSEN S., STINE J., BOJESSEN A.M., ANDERS MIKI B., PETERSEN M.R., MORTEN ROENN P., LEHN-JENSEN H. und HENRIK L.-J. (2010): Evaluation of the systemic acute phase response and endometrial gene expression of serum amyloid A and pro- and anti-inflammatory cytokines in mares with experimentally induced endometritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 138: 95-105.

CIBULSKI S. und WOLLANKE B. (2016): Testing wild small mammals and water samples for pathogen leptospires using real-time PCR. *Pferdeheilkunde*; 32: 635-41.

CIBULSKI S. (2016): Untersuchung von wildlebenden Kleinsäugetern und Wasserproben auf DNA pathogener Leptospiren mittels real-time PCR. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

CIELEWICZ M.-B. (2014): Histologische Untersuchungen von an Glaukom erkrankten Pferdeaugen, Histological examination in equine glaucomatous eyes. *Tiermedizinische Dissertation, Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München*.

COCA-PRADOS M. (2014): The Blood-Aqueous Barrier in Health and Disease. *Journal of Glaucoma*; 23 Proceed: 36-8.

COHEN A.S. und CONNORS L.H. (1987): The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *The Journal of pathology*; 151: 1-10.

COOK C.S. (1997): Surgery for Glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 27: 1109-29.

CULLEN C.L. und GRAHN B.H. (2000): Equine glaucoma: a retrospective study

of 13 cases presented at the Western College of Veterinary Medicine from 1992 to 1999. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*; 41: 470-80.

CURTO E.M., GEMENSKY-METZLER A.J., CHANDLER H.L. und WILKIE D.A. (2014): Equine glaucoma: a histopathologic retrospective study (1999-2012). *Veterinary Ophthalmology*; 17: 334-42.

DAHME E. und WEISS E. (2007): Intraokulare Entzündungen. In: *Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*, 6. Auflage edn: Enke Verlag, Stuttgart 325.

DEEG C.A., KASPERS B., GERHARDS H., THURAU S.R., WOLLANKE B. und WILDNER G. (2001): Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 42: 393-8.

DEEG C.A., EHRENHOFER M., THURAU S.R., REESE S., WILDNER G. und KASPERS B. (2002): Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses. *Experimental eye research*; 75: 127-33.

DEEG C.A. (2006): Identification and Functional Validation of Novel Autoantigens in Equine Uveitis. *Molecular & Cellular Proteomics*; 5: 1462-70.

DEEG C.A., AMANN B., RAITH A.J. und KASPERS B. (2006): Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*; 47: 652-6.

DEEG C.A. (2008): Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*; 11: 61-5.

DEEG C.A., MARTI E., GAILLARD C. und KASPERS B. (2010): Equine recurrent uveitis is strongly associated with the MHC class I haplotype ELA-A9.

Equine Veterinary Journal; 36: 73-5.

DRIESSEN F.N. (2009): Untersuchungen zum Glaukom beim Pferd. *Tiermedizinische Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München.*

DUBIELZIG R.R., RENDER J.A. und MORREALE R.J. (1997): Distinctive morphologic features of the ciliary body in equine recurrent uveitis. *Veterinary and comparative ophthalmology (USA)*

DWYER A.E., CROCKETT R.S. und KALSOW C.M. (1995): Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 207: 1327-31.

DWYER A.E. und KALSOW C.M. (1998): Visual prognosis in horses with uveitis. *American Society of Veterinary Ophthalmology Annual Meeting*

FAINE S. (1994): *Leptospira and leptospirosis*. CRC Press Inc.

FAINE S., ADLER B., BOLIN C. und PEROLAT P. (1999): *Leptospira and leptospirosis*. Medisci, Melbourne

FARR R.W. (1995): Leptospirosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 21: 1-6; quiz 7-8.

FRITZ K.L., KAESE H.J., VALBERG S.J., HENDRICKSON J.A., RENDAHL A.K., BELLONE R.R., DYNES K.M., WAGNER M.L., LUCIO M.A., CUOMO F.M., BRINKMEYER-LANGFORD C.L., SKOW L.C., MICKELSON J.R., RUTHERFORD M.S. und MCCUE M.E. (2014): Genetic risk factors for insidious equine recurrent uveitis in Appaloosa horses. *Animal genetics*; 45: 392-9.

FRÜHAUF B., OHNESORGE B., DEEGEN E. und BOEVÉ M. (1998): Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy.

Veterinary Ophthalmology; 1: 137-51.

GATT M.E., URIELI-SHOVAL S., PRECIADO-PATT L., FRIDKIN M., CALCO S., AZAR Y. und MATZNER Y. (1998): Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*; 132: 414-20.

GERHARDS H., WOLLANKE B., WINTERBERG A. und WERRY H. (1998): Technique for and results with surgical treatment of equine recurrent uveitis (ERU). *Proceedings 45th Ann. Conv. AAEP, Albuquerque*: 89-93.

GERHARDS H. und WOLLANKE B. (1998): Endoskopische Untersuchungen des hinteren Segments von Pferdeaugen. *Tagungsbericht der 15. Arbeitstagung der DVG- Fachgruppe Pferdekrankheiten in Wiesbaden*: 310-3.

GERHARDS H., WOLLANKE B. und BREM S. (1999): Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU). *Proceedings 45th Ann. Conv. AAEP, Albuquerque*: 89-93.

GERHARDS H. und WOLLANKE B. (2001): Uveitis bei Pferden- Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde*; 17: 319-29.

GERHARDS H. und WOLLANKE B. (2005): Surgical treatment of equine recurrent uveitis: Trans-pars-plana vitrectomy in horses. In: *Equine Ophthalmology. Elsevier Saunders*. GILGER B.: 314-9.

GERHARDS H. und WOLLANKE B. (2006): Equine rezidivierende Uveitis. In: *Praxishandbuch Pferdepraxis*, 3ed edn. O D., B H.: Enke Verlag, Stuttgart 775-85.

GESELL S. (2004): Gibt es eine asymptomatische intraokulare Leptospireninfektion beim Pferd? *München, LMU, Vet. med. Fak., Diss*

GESELL S., WOLLANKE B., GERHARDS H. und BREM S. (2006): Vergleich

intraokularer Leptospiren-Antikörpertiter in Kammerwasser und Glaskörper bei Pferden mit ERU. 18. DVG- Tagung Fachgruppe Pferdekrankheiten Hannover

GILGER B.C., MALOK E., CUTTER K.V., STEWART T., HOROHOV D.W. und ALLEN J.B. (1999): Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 71: 17-28.

GILGER B.C. und SPIESS B.M. (2006): Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis. In: *Equine Surgery*: Elsevier 749-55.

GILGER B.C., WILKIE D.A., CLODE A.B., MCMULLEN R.J., UTTER M.E., KOMAROMY A.M., BROOKS D.E. und SALMON J.H. (2010): Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology*; 13: 294-300.

GILGER B.C. und DEEG C. (2011): Equine Recurrent Uveitis. In: *Equine Ophthalmology*, 2. Edition edn. GILGER B.: Elsevier Inc. 317-49.

GOLDSTEIN S.F. und CHARON N.W. (1988): Motility of the spirochete *Leptospira*. *Cell motility and the cytoskeleton*; 9: 101-10.

GOLLAHER C.J. und BAUSSERMAN L.L. (1990): Hepatic Catabolism of Serum Amyloid A during an Acute Phase Response and Chronic Inflammation. *Experimental Biology and Medicine*; 194: 245-50.

GONNERMAN W.A., LIMA M., SIPE J.D., HAYES K.C. und CATHCART E.S. (1996): The acute phase response in Syrian hamsters elevates apolipoprotein serum amyloid A (apoSAA) and disrupts lipoprotein metabolism. *Amyloid*; 3: 261-9.

GRISANTI S. (1998): Das Immunprivileg des Auges. *Ophthalmologe*; 95: 124-35.

GUM G.G. und MACKAY E.O. (2014): Physiology of the eye. In: *Essentials of*

Veterinary Ophthalmology, 5th edn. GELATT K.N. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd 40-54.

HAHN K. (1991): Leptospiren. In: *Medizinische Mikrobiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 476-97.

HARI-DASS R., SHAH C., MEYER D.J. und RAYNES J.G. (2005): Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of gram-negative bacteria. *J Biol Chem*; 280: 18562-7.

HARTSKEERL R.A., GORIS M.G.A., BREM S., MEYER P., KOPP H., GERHARDS H. und WOLLANKE B. (2004): Classification of leptospira from the eyes of horses suffering from recurrent uveitis. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*; 51: 110-5.

HARTWIGK H. und STOEBBE E. (1952): Kultureller Nachweis von Leptospiren bei Hund und Pferd. *Berl Münch Tierärztl Wschr*; 65: 188-90.

HOFFMAN J.S. und BENDITT E.P. (1983): Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid protein (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *Journal of Clinical Investigation*; 71: 926-34.

HOOIJBERG E.H., VAN DEN HOVEN R., TICHY A. und SCHWENDENWEIN I. (2014): Diagnostic and predictive capability of routine laboratory tests for the diagnosis and staging of equine inflammatory disease. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*; 28: 1587-93.

HULTÉN C., SLETTEN K., FOYN BRUUN C. und MARHAUG G. (1997): The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: isolation and characterization of three isoforms. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 57: 215-27.

HULTÉN C., SANDGREN B., SKIÖLDEBRAND E., KLINGEBORN B., MARHAUG G. und FORSBERG M. (1999a): The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Veterinaria Scandinavica*; 40: 323-33.

HULTÉN C., TULAMO R.M., SUOMINEN M.M., BURVALL K., MARHAUG G. und FORSBERG M. (1999b): A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) -- a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 68: 267-81.

HUSBY G., MARHAUG G., DOWTOR B., SLETTEN K. und SIPE J.D. (1994): Serum amyloid A (SAA): Biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid*; 1: 119-37.

HUSEBEKK A., SKOGEN B., HUSBY G. und MARHAUG G. (1985): Transformation of Amyloid Precursor SAA to Protein AA and Incorporation in Amyloid Fibrils in Vivo. *Scandinavian Journal of Immunology*; 21: 283-7.

HUSEBEKK A., HUSBY G., SLETTEN K., MARHAUG G. und NORDSTOGA K. (1986): Characterization of Amyloid Protein AA and Its Serum Precursor SAA in the Horse. *Scandinavian Journal of Immunology*; 23: 703-9.

JACOBSEN S., ANDERSEN P.H., TOELBOELL T. und HEEGAARD P.M.H. (2004): Dose dependency and individual variability of the lipopolysaccharide-induced bovine acute phase protein response. *Journal of dairy science*; 87: 3330-9.

JACOBSEN S., KJELGAARD-HANSEN M., HAGBARD PETERSEN H. und JENSEN A.L. (2006a): Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations. *Veterinary journal (London, England : 1997)*; 172: 315-9.

JACOBSEN S., THOMSEN M.H. und NANNI S. (2006b): Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with

joint disease. *American Journal of Veterinary Research*; 67: 1738-42.

JACOBSEN S., NIEWOLD T.A., HALLING-THOMSEN M., NANNI S., OLSEN E., LINDEGAARD C. und ANDERSEN P.H. (2006c): Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 110: 325-30.

JACOBSEN S. und ANDERSEN P.H. (2007): The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education*; 19: 38-46.

JOHNSON R.C. und FAINE S. (1984): Family II. Leptospiraceae. In: *Bergey's manual of systematic bacteriology*, Bd.I edn: Wiliam & Wilkins, Baltimore, London 62-6.

KELLER R.L. und HENDRIX D.V.H. (2005): New Surgical Therapies for the Treatment of Equine Recurrent Uveitis. *Clinical Techniques in Equine Practice*; 4: 81-6.

KELLNER S.J. (1994): Glaukom beim Pferd - 1. Teil. 95-101.

KRAUSS H., WEBER A., APPLE M., ENDERS B., GRAEVENITZ A.V., ISENBERG H.D., SCHIEFER H.G., SLENCZKA W. und ZAHNER H. (2004): Leptospiren. Zoonosen. *Von Tier zu Mensch übertragbare Infektionskrankheiten*, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage: 251-3.

KULBROCK M., VON BORSTEL M., ROHN K., DISTL O. und OHNESORGE B. (2013): Occurrence and severity of equine recurrent uveitis in warmblood horses-A comparative study. *Pferdeheilkunde*; 29: 27-36.

LABELLE A.L., HAMOR R.E., MACNEILL A.L., LASCOLA K.M., BREAUX C.B. und TOLAR E.L. (2011): Effects of ophthalmic disease on concentrations of plasma fibrinogen and serum amyloid A in the horse. *Equine Vet J*; 43: 460-5.

LAVACH J.D. (1990): *Large animal ophthalmology*. The C. V. Company, St. Louis, Baltimore

LEVETT P.N. (2001): Leptospirosis. *Clinical microbiology reviews*; 14: 296-326.

LINDHORST E., YOUNG D., BAGSHAW W., HYLAND M. und KISILEVSKY R. (1997): Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*; 1339: 143-54.

LOIBL J. (2009): Immunologische und mikrobiologische Untersuchungen zur intraokular persistierenden Leptospireninfektion bei Pferden mit rezidivierender Uveitis. *München, LMU, Vet. med. Fak., Diss*

LUDWIG E.K., BRANDON WIESE R., GRAHAM M.R., TYLER A.J., SETTLAGE J.M., WERRE S.R., PETERSSON-WOLFE C.S., KANEVSKY-MULLARKY I. und DAHLGREN L.A. (2016): Serum and Synovial Fluid Serum Amyloid A Response in Equine Models of Synovitis and Septic Arthritis. *Veterinary surgery : VS*; 45: 859-67.

MALLE E., BOLLMANN A., STEINMETZ A., GEMSA D., LEIS H.-J. und SATTLER W. (1997): Serum amyloid A (SAA) protein enhances formation of cyclooxygenase metabolites of activated human monocytes. *FEBS Letters*; 419: 215-9.

MCDONALD T.L., LARSON M.A., MACK D.R. und WEBER A. (2001): Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary Immunology and Immunopathology*; 83: 203-11.

MEEHAN S., BERRY Y., LUISI B., DOBSON C.M. und CARVER J.A.U.M.C.E. (2004): Amyloid fibril formation by lens crystallin proteins and its implications for cataract formation. *J Infect Dis*; 172 (1): 281-5.

MILLER T.R., BROOKS D.E., GELATT K.N., KING T.C., SMITH P.J., SAPIENZA J.S. und PELLICANE C.P. (1995): Equine glaucoma: clinical findings and response to treatment in 14 horses. *Veterinary and comparative ophthalmology (USA)*

MORREALE R., WILKIE D.A., GEMENSKY-METZLER A.J.W.S.E., COLITZ C.M. und WILLIS A.M. (2002): The effect of varying laser energy on semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation (TSCP) in the normal equine eye. *33rd Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists*

MORREALE R.J., WILKIE D.A., GEMENSKY-METZLER A.J., WEISBRODE S.E. und WILLIS M.A. (2007): Histologic effect of semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation on the normal equine eye. *Veterinary Ophthalmology*; 10: 84-92.

MURPHY K.P., TRAVERS P. und WALPORT M. (2008): *Janeway's immunobiology* 7. Ausgabe edn. Garland Science

NIEDERMAIER G. (2002): Elektronenmikroskopische Untersuchung des Glaskörpers des Pferdes mit equiner rezidivierender Uveitis. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München.*

NUNOKAWA Y., FUJINAGA T., TAIRA T., OKUMURA M., YAMASHITA K., TSUNODA N. und HAGIO M. (1993): Evaluation of Serum Amyloid A Protein as an Acute-Phase Reactive Protein in Horses. *J Vet Med Sci*; 55: 1011-6.

OIE. (2014): 2.1.9. Leptospirosis. In: *OIE Terrestrial Manual 2014, World Organisation for Animal Health*, <http://www.oie.int/>

OLIVEIRA R., DE MORAIS Z.M., GONÇALES A.P., ROMERO E.C., VASCONCELLOS S.A. und NASCIMENTO A.L.T.O. (2011): Characterization of Novel OmpA-Like Protein of *Leptospira interrogans* That Binds Extracellular Matrix Molecules and Plasminogen. *PLOS ONE*; 6: e21962-e.

OSTEVIK L., DE SOUZA G.A., WIEN T.N., GUNNES G. und SØRBY R. (2014): Characterization of amyloid in equine recurrent uveitis as AA amyloid. *Journal of comparative pathology*; 151: 228-33.

PEPYS M.B. und BALTZ M.L. (1983): Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*; 34: 141-212.

PEPYS M.B., BALTZ M.L., TENNENT G.A., KENT J., OUSEY J. und ROSSDALE P.D. (1989): Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine Veterinary Journal*; 21: 106-9.

PETERSEN H.H., NIELSEN J.P. und HEEGAARD P.M. (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res*; 35: 163-87.

REBHUN W.C. (1979): Diagnosis and treatment of equine uveitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 175: 803-8.

ROBERTS S.J. (1958): Sequelae of leptospirosis in horses on a small farm. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 133: 189-94.

ROCZEK A. (2008): Entwicklung einer quantitativen PCR zum Nachweis von DNA pathogener Leptospiren in Glaskörper- und Kammerwasserproben von Pferden. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

ROMEIKE A., BRÜGMANN M. und DROMMER W. (1998): Immunohistochemical Studies in Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Vet Pathol*; 35: 515-26.

ROTH T. (2013): Histologische Untersuchungen des Glaskörpers bei an equiner rezidivierender Uveitis erkrankten Pferden. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

SATOH M., FUJINAGA T., OKUMURA M. und HAGIO M. (1995): Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses. *Am J Vet Res*; 56: 1286-91.

SCHINAGL C. (2017): Pars Plana Vitrektomie bei Equiner Rezidivierender Uveitis - Langzeitergebnisse zu Rezidivfreiheit, Sehfähigkeit und Bulbuserhalt bei 654 Augen von 549 Pferden. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

SCHWINK K.L. (1992): Equine uveitis. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*; 8: 557-74.

SEBAG J. (1989): *The vitreous: Structure, function and pathobiology*. Springer Verlag New York, Berlin, Heidelberg

SELBITZ H.J. (2007): Bakterielle Krankheiten der Tiere. In: *Medizinische Mikrobiologie, Infektions-und Seuchenlehre*, 8. Ausgabe edn. ROLLE M., MAYR A.: Georg Thieme Verlag 399-403.

SHAH C., HARI-DASS R. und RAYNES J.G. (2006): Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. *Blood*; 108: 1751-7.

SHAINKIN-KESTENBAUM R., BERLYNE G., ZIMLICHMANN S., SORIN H.R., NYSKA M. und DANON A. (1991): Acute Phase Protein, Serum Amyloid A, Inhibits IL-1- and TNF-Induced Fever and Hypothalamic PGE2 in Mice. *Scandinavian Journal of Immunology*; 34: 179-83.

SLETTEN K., HUSEBEKK A. und HUSBY G. (1989): The primary structure of equine serum amyloid A (SAA) protein. *Scand J Immunol*; 30: 117-22.

SMITH P.J., SAMUELSON D.A., BROOKS D.E. und WHITLEY R.D. (1986): Unconventional aqueous humor outflow of microspheres perfused into the equine eye. *American Journal of Veterinary Research*; 47: 2445-53.

SPIESS B.M. (1997): Equine recurrent uveitis. *Schweiz Arch Tierheilkd*; 139: 126-33.

SPIESS B.M. (2010): Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Vet J*; (37), 50-6

STEIFF H. (1996): Die Messung des intraokularen Druckes beim Pferd mit Hilfe des Tono-Pen XL. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

STONEHAM S.J., PALMER L., CASH R. und ROSSDALE P.D. (2001): Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Veterinary Journal*; 33: 599-603.

STRAUBINGER R. (2015): Spirochäten. In: *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions-und Seuchenlehre*: Enke Verlag, Stuttgart Germany 146-50.

STREILEIN J.W. (1999): Immunologic privilege of the eye. *Springer Seminars in Immunopathology*; 21: 95-111.

STREILEIN J.W., OHTA K., MO J.S. und TAYLOR A.W. (2002): Ocular Immune Privilege and the Impact of Intraocular Inflammation. *DNA Cell Biol*; 21: 453-9.

STREILEIN J.W., OHTA K., MO J.S. und TAYLOR A.W. (2004): Ocular immune privilege and the impact of intraocular inflammation. *DNA and cell biology*; 21: 453-9.

SUFFREDINI A.F., FANTUZZI G., BADOLATO R., OPPENHEIM J.J. und O'GRADY N.P. (1999): New Insights into the Biology of the Acute Phase Response. *Journal of Clinical Immunology*; 19: 203-14.

SWANCAR-HAID P. (2011): Implementierung eines Serum Amyloid A (SAA) assays als früher Marker entzündlicher Erkrankungen beim Pferd. *Tiermedizinische*

Dissertation, Fachhochschule Wien.

SZEMES P. und GERHARDS H. (2000): Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Praktische Tierarzt*; 81: 408-20.

TÖMÖRDY E., HÄSSIG M. und SPIESS B.M. (2010): The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of *Leptospira interrogans*. *Pferdeheilkunde*; 26: 251-4.

TÓTH J., HOLLERRIEDER J. und HUSKAMP B. (2006): Spezielle Indikationen zur Vitrektomie beim Pferd. *Pferdeheilkunde*

TÓTH J. und HOLLERRIEDER J. (2010): Augenerkrankungen. In: *Augenheilkunde beim Pferd. Lehrbuch und Atlas*: Schattauer GmbH, Stuttgart 67-262.

TRAUTWEIN G., DENECKE R., HEWICKER M., DROMMER W. und BÖHM K.H. (1989): Immunpathogenese der chronisch-persistierenden Rotlauf-Polyarthrititis. In: *Pathomechanismen entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bei Mensch und Tier*. DEICHER H.: VCH, Weinheim S. 265-76.

U.S. Food and Drug Administration (2015): Designations List, abgerufen am 15.03.2016

UHLAR C.M. und WHITEHEAD A.S. (1999): Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem*; 265: 501-23.

UTTER M.E. und BROOKS D.E. (2011): Glaucoma. In: *Equine Ophthalmology*, 2. edn: Elsevier Inc. 350-66.

VALLON R., FREULER F., DESTA-TSEDU N., ROBEVA A., DAWSON J.,

WENNER P., ENGELHARDT P., BOES L., SCHNYDER J., TSCHOPP C., URFER R. und BAUMANN G. (2001): Serum Amyloid A (apoSAA) Expression Is Up-Regulated in Rheumatoid Arthritis and Induces Transcription of Matrix Metalloproteinases. *The Journal of Immunology*; 166: 2801-7.

WANG W.-H., MCNATT L.G., PANG I.-H., HELLBERG P.E., FINGERT J.H., MCCARTNEY M.D. und CLARK A.F. (2008): Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 49: 1916-23.

WERRY H. und GERHARDS H. (1991): Möglichkeiten der und Indikationen zur chirurgischen Behandlung der equinen rezidivierenden Uveitis. *Pferdeheilkunde*; 7: 321-31.

WERRY H. und GERHARDS H. (1992): The surgical therapy of equine recurrent uveitis. *Tierarztl Prax*; 20: 178-86.

WESSLING B.E. (2004): Klinischer Vergleich der Wirkung von Phenylbutazon, Flunixin und Vedaprofen bei equinen Vitrektomie-Patienten sowie Bestimmung der Wirkstoffspiegel in Serum-und Glaskörperproben. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

WHIGHAM H.M., BROOKS D.E., ANDREW S.E., GELATT K.N. und BIROS D.J. (1999): Treatment of equine glaucoma by transscleral neodymium:yttrium aluminum garnet laser cyclophotocoagulation: a retrospective study of 23 eyes of 16 horses. *Veterinary Ophthalmology*; 2: 243-50.

WIEHEN L.E. (2012): Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis - unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion - an der LMU München von 01/2005 - 06/2012. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

WILCOCK B.P., BROOKS D.E. und LATIMER C.A. (1991): Glaucoma in Horses. *Vet Pathol*; 28: 74-8.

WILKIE D.A. und GILGER B.C. (2004): Equine glaucoma. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*; 20: 381-91, vii.

WILLIAMS R.D., MORTER R.L., FREEMAN M.J. und LAVIGNETTE A.M. (1971): Experimental Chronic Uveitis Ophthalmic Signs Following Equine Leptospirosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*; 10: 948-54.

WILLIS A.M., ROBBIN T.E., HOSHAW-WOODARD S., WILKIE D.A. und SCHMALL M.L. (2001): Effect of topical administration of 2% dorzolamide hydrochloride or 2% dorzolamide hydrochloride-0.5% timolol maleate on intraocular pressure in clinically normal horses. *American Journal of Veterinary Research*; 62: 709-13.

WINTERBERG A. und GERHARDS H. (1997): Langzeitergebnisse der Pars-Plana Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde*; 13: 377-83.

WINTERBERG A. (1997): Langzeitergebnisse der Pars-Plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Tiermedizinische Dissertation, LMU München*.

WOLLANKE B., GERHARDS H., BREM S., WOLF E., KOPP H. und MEYER P. (2000): Zur Leptospirenätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Ergebnisse der Untersuchungen von Serum-und Glaskörperproben. *Tierarztl Prax*; 28: 153-8.

WOLLANKE B., ROHRBACH B.W. und GERHARDS H. (2001): Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *J Am Vet Med Assoc*; 219: 795-800.

WOLLANKE B. (2002): Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) als intraokulare Leptospirose. *Habil. LMU Munich*

WOLLANKE B., GERHARDS H., BREM S., MEYER P. und KOPP H. (2004):

Ätiologie der equinen rezidivierenden uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare leptospireninfektion? *Pferdeheilkunde*; 20: 327-40.

WOLLANKE B., GERHARDS H. und GESELL S. (2005): Differential Diagnosis of Equine Recurrent Uveitis: The importance of anterior chamber paracentesis and aqueous analysis. *WSAVA Mexico-City World Congress*

ZAHARIJA I., MAROLY J., CERMAK K., ANDRAISC N. und SANKOVIC F. (1960): Leptospirose und periodische Augenentzündung beim Pferd. *Arch. f. Tierheilkde*; 7

ZHOU R. und CASPI R.R. (2010): Ocular immune privilege. *F1000 biology reports*; 2

ZWIERZCHOWSI J. (1967): Klinik und Therapie der Leptospirose der Haus- und Nutztiere. In: *Leptospiren und Leptospirose. Teil I*: Gustav Fischer Verlag, Jena S. 79-137.

IX. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tab. II-1: Einige Akute-Phase-Proteine beim Pferd und Ihre Funktion (nach Suffredini 1999, Jacobsen 2007).....</i>	<i>14</i>
<i>Tab. II-2: Krankheiten bzw. Krankheitsstadien mit erhöhten Serum Amyloid A-Werten beim Pferd.....</i>	<i>20</i>
<i>Tab. II-3: Einige Serogruppen und Serovare von L. interrogans (LEVETT 2001)</i>	<i>31</i>
<i>Tab. III-1: 220 intraokulare Proben aus 177 Augen von 152 Pferden.....</i>	<i>45</i>
<i>Tab. IV-1: SAA-Werte (µg/ml) bei augengesunden Pferden in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben</i>	<i>61</i>
<i>Tab. IV-2: SAA-Werte (µg/ml) bei erkrankten Augen in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben.....</i>	<i>62</i>
<i>Tab. IV-3: SAA-Werte (µg/ml) in Augenproben von Erkrankungen des inneren Auges in Kammerwasser (KW), Glaskörper (GK) und Serumproben</i>	<i>62</i>
<i>Tab. IV-4: SAA-Gehalt (µg/ml) in Kammerwasser- und Glaskörperproben aus Augen, die unter einer Equinen Rezidivierenden Uveitis litten (n = 109).....</i>	<i>63</i>
<i>Tab. IV-5: SAA-Gehalt (µg/ml) in Kammerwasser- und Glaskörperproben von Augen, die an einem Glaukom erkrankt waren (n = 15)</i>	<i>63</i>
<i>Tab. IV-6: SAA-Gehalt (µg/ml) in Kammerwasser- und Glaskörperproben aus Augen, die sekundär zu einer ERU an einem Glaukom erkrankt waren (n = 6) ..</i>	<i>63</i>
<i>Tab. IV-7: SAA-Gehalt (µg/ml) in Proben von Augen die an einer Tigerschecken-Uveitis erkrankt waren (n = 12)</i>	<i>64</i>
<i>Tab. IV-8: SAA-Gehalt (µg/ml) in Proben von Augen mit negativem ERU Befund (n = 6)</i>	<i>64</i>
<i>Tab. IV-9: SAA-Gehalt (µg/ml) in Augen mit diversen, nicht Uveitis-bedingten, Erkrankungen (n = 14)</i>	<i>65</i>
<i>Tab. IV-10: Serum Amyloid A (µg/ml) Gehalt in Kammerwasserproben von Pferden bei diversen Augenerkrankungen (n = 73).....</i>	<i>66</i>
<i>Tab. IV-11: SAA-Gehalt (µg/ml) im Glaskörper bei verschiedenen Augenerkrankungen (n = 123).....</i>	<i>67</i>
<i>Tab. IV-12: Serum Amyloid A Gehalt (µg/ml) in Serumproben von Pferden in Abhängigkeit der Diagnose.....</i>	<i>69</i>
<i>Tab. IV-13: SAA-Gehalt (µg/ml) in Kammerwasserproben abhängig vom Geschlecht</i>	<i>70</i>

<i>Tab. IV-14: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper abhängig vom Geschlecht</i>	<i>70</i>
<i>Tab. IV-15: Serum Amyloid A Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von Pferden mit gesunden bzw. mit erkrankten Augen</i>	<i>71</i>
<i>Tab. IV-16: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper erkrankter und gesunder Augen</i>	<i>72</i>
<i>Tab. IV-17: SAA-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) diverser Vorstellungsgründe im Vergleich zu gesunden Kontrollaugen</i>	<i>73</i>
<i>Tab. IV-18: SAA-Konzentrationen ($\mu\text{g/ml}$) diverser Vorstellungsgründe im Vergleich zu gesunden Augen</i>	<i>73</i>
<i>Tab. IV-19: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von akut entzündeten Augen und Augen ohne Entzündungsanzeichen</i>	<i>74</i>
<i>Tab. IV-20: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben entzündeter bzw. reizfreier Augen</i>	<i>75</i>
<i>Tab. IV-21: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Abhängigkeit von den entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper</i>	<i>77</i>
<i>Tab. IV-22: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Kammerwasser in Abhängigkeit von der Färbung der Probe</i>	<i>78</i>
<i>Tab. IV-23: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) im Glaskörper abhängig von der Probenfarbe</i>	<i>79</i>
<i>Tab. IV-24: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Abhängigkeit der ophthalmoskopisch sichtbaren Glaskörpertrübung zum Zeitpunkt der Probengewinnung</i>	<i>80</i>
<i>Tab. IV-25: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben von Augen mit Diagnose ERU und Augen mit ausgeschlossener ERU</i>	<i>82</i>
<i>Tab. IV-26: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Auge mit ERU bzw. bei ausgeschlossener ERU</i>	<i>83</i>
<i>Tab. IV-27: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) der Kammerwasserproben in Abhängigkeit des MAR Befundes für Leptospiren</i>	<i>87</i>
<i>Tab. IV-28: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit zum MAR Befund der Probe</i>	<i>88</i>
<i>Tab. IV-29: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben abhängig vom Ergebnis der ELISA Untersuchung für Leptospiren</i>	<i>91</i>
<i>Tab. IV-30: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit vom ELISA Befund der Probe</i>	<i>92</i>
<i>Tab. IV-31: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Kammerwasserproben mit positivem und negativem PCR Befund für Leptospiren</i>	<i>93</i>
<i>Tab. IV-32: SAA-Gehalt ($\mu\text{g/ml}$) in Glaskörperproben in Abhängigkeit des PCR Befundes</i>	<i>94</i>

<i>Tab. IV-33: SAA-Werte ($\mu\text{g/ml}$) in Augen mit und ohne Glaukomentwicklung post ERU</i>	<i>95</i>
<i>Tab. XI-1: Details zu den Probenpaaren aus Kammerwasser und Glaskörper des gleichen Auges</i>	<i>143</i>

X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abb. II-1: Ablauf einer Akute-Phase-Reaktion (modifiziert nach Jacobsen 2007)</i>	15
<i>Abb. III-1: Rassenverteilung (sonstige = Kaltblut-Mix, Pony-Mix, Criollo, Araber-Mix, Paint Horse).....</i>	43
<i>Abb. III-2: Verteilung der Geschlechter aller Pferde (n= 126).....</i>	44
<i>Abb. III-3: Verteilung linker und rechter Augen (n = 150)</i>	44
<i>Abb. III-4: gesundes Pferdeauge: Lidspalte geöffnet, Hornhaut transparent, Pupille durch Gabe eines Mydriatikums maximal weit, blauer Fundusreflex (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards).....</i>	47
<i>Abb. III-5: Auge mit akuter ERU: deutliche, zirkuläre Vaskularisation und diffuse Trübung der Hornhaut, koaguliertes Fibrin in der vorderen Augenkammer sowie in der Pupillenöffnung, Pupille in Miosis (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards).....</i>	48
<i>Abb. III-6: Am Glaukom erkranktes Auge mit hochgradigem diffusem und typischerweise bläulich verfärbtem Hornhautödem</i>	49
<i>Abb. III-7: Tigerschecken-Uveitis: das Auge weist eine getrübbte Hornhaut, endothelial anhaftende Fibrinreste sowie eine unregelmäßig geformte Pupille aufgrund ausgeprägter hinterer Synechien auf, die Linse zeigt eine beginnende Katarakt (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards).....</i>	50
<i>Abb. III-8: Linkes Auge an ERU erkrankt (deutlich zu sehen: der schmutzig-gelbe Fundusreflex), rechtes Auge bisher unauffällig (blauer Fundusreflex) (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards).....</i>	51
<i>Abb. III-9: Auge mit akuter Uveitis und getrübbtem Kammerwasser, Fibrineinlagerung, eng gestellter Pupille sowie schmutzigem grünlich-gelbem Fundusreflex aufgrund der stark getrübbten Medien (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)</i>	52
<i>Abb. III-10: Ein an chronischer ERU erkranktes Auge mit zirkulären posterioren Synechien und deutlich sichtbaren Linsentrübungen; keine Hinweise auf eine akute Entzündung (Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)</i>	53
<i>Abb. III-11: Ultrasonographisches Bild eines an ERU erkrankten Auges mit in Folge des niedrigen IODs gefälteltem Hornhautendothel, abgeflachter vorderer Augenkammer, deutlicher Kapselkatarakt und hochgradigen entzündlichen Einlagerungen im Glaskörper.....</i>	54
<i>Abb. III-12: Entnahme von Kammerwasser aus der vorderen Augenkammer; ebenfalls zu sehen ist ein ausgeprägtes Fibrinnetz in der vorderen Augenkammer</i>	

<i>(Bild: Prof. Dr. H. Gerhards)</i>	55
<i>Abb. III-13: Glaskörpergewinnung mittels Double-Port Pars-Plana-Vitrektomie: Infusionskanüle und Vitrektom sind in den Glaskörper eingebracht und unter Sichtkontrolle können der Glaskörper und die Entzündungsprodukte entfernt und der Glaskörperraum gespült werden.</i>	56
<i>Abb. III-14: Aufbewahrung der Proben nach Entnahme. Links: transparente Kammerwasserprobe, rechts: dunkelgelb getrübe Glaskörperprobe</i>	57
<i>Abb. IV-1: SAA-Gehalt in Kammerwasserproben bei verschiedenen Augenerkrankungen</i>	66
<i>Abb. IV-2: SAA-Gehalt in Glaskörperproben bei verschiedenen Augenerkrankungen</i>	67
<i>Abb. IV-3: Mediane SAA-Werte der verschiedenen Vorstellungsgründe für KW und GK, in Klammern die jeweilige Probenanzahl</i>	68
<i>Abb. IV-4: SAA-Werte in Kammerwasserproben aus erkrankten Augen und aus gesunden</i>	71
<i>Abb. IV-5: SAA-Gehalt in Glaskörperproben erkrankter und gesunder Augen; es zeigen sich signifikant höhere Werte in den Proben der erkrankten Augen</i>	72
<i>Abb. IV-6: SAA-Gehalt abhängig von der Färbung der Kammerwasserprobe</i>	78
<i>Abb. IV-7: SAA-Gehalt in Glaskörperproben abhängig von der Färbung, blassgelb und dunkelgelb gefärbte Proben weisen einen signifikant höheren SAA-Gehalt auf als klare Proben ($p < 0,001$)</i>	79
<i>Abb. IV-8: SAA-Gehalt in Abhängigkeit von der ophthalmoskopisch nachvollziehbaren diffusen Glaskörpertrübung</i>	80
<i>Abb. IV-9: es besteht ein signifikant höherer SAA-Gehalt in Kammerwasserproben von Augen mit bestätigter Diagnose ERU als in Augen, bei denen diese Erkrankung ausgeschlossen wurde</i>	82
<i>Abb. IV-10: Verteilung des SAA-Gehaltes in Kammerwasserproben abhängig von der Diagnose ERU</i>	83
<i>Abb. IV-11: Der SAA-Gehalt in Glaskörperproben aus Augen mit bestätigter ERU war signifikant höher als in Augen in welchen die Diagnose ausgeschlossen wurde</i>	84
<i>Abb. IV-12: Verteilung des SAA-Gehaltes in Glaskörperproben abhängig von der Diagnose ERU</i>	84
<i>Abb. IV-13: ROC-Kurvenanalyse zur Ermittlung des SAA-Cut-Off Wertes bei ERU im Kammerwasser</i>	85

<i>Abb. IV-14: ROC-Kurvenanalyse zur Ermittlung des SAA-Cut-Off Wertes bei ERU im Glaskörper</i>	<i>86</i>
<i>Abb. IV-15: In Kammerwasserproben die mittels MAR auf Leptospiren untersucht wurden, zeigt sich ein signifikant höherer Gehalt an SAA in Proben mit positivem MAR-Ergebnis als bei negativ getesteten Proben.....</i>	<i>87</i>
<i>Abb. IV-16: Verteilung der SAA-Gehalte im Kammerwasser abhängig vom Ergebnis der MAR -Untersuchung.....</i>	<i>87</i>
<i>Abb. IV-17: Bei Glaskörperproben die mittels MAR auf Leptospiren untersucht wurden, zeigt sich ein signifikant höherer Gehalt an SAA in Proben mit positivem MAR-Ergebnis als bei negativ getesteten Proben.....</i>	<i>88</i>
<i>Abb. IV-18: Verteilung der SAA-Gehalte in Glaskörperproben abhängig vom Ergebnis der MAR-Untersuchung.....</i>	<i>88</i>
<i>Abb. IV-19: Spearmankorrelation zum SAA-Gehalt in Kammerwasserproben (n=19) in Relation zur Höhe des Leptospirentiters</i>	<i>89</i>
<i>Abb. IV-20: Spearmankorrelation zum SAA-Gehalt in Glaskörperproben (n= 74) in Relation zur Höhe des Leptospirentiters.....</i>	<i>90</i>
<i>Abb. IV-21: kein signifikanter Unterschied im SAA-Gehalt zwischen Kammerwasserproben die mittels ELISA-Untersuchung positiv oder negativ auf Leptospiren getestet wurden</i>	<i>91</i>
<i>Abb. IV-22: Signifikant höhere SAA-Gehalte in Glaskörperproben die mittels ELISA positiv auf Leptospiren getestet wurden gegenüber negativ getesteten Proben.....</i>	<i>92</i>
<i>Abb. IV-23: kein signifikant unterschiedlicher SAA-Gehalt in Kammerwasserproben die mittels PCR positiv und negativ auf Leptospiren getestet wurden.....</i>	<i>93</i>
<i>Abb. IV-24: Glaskörperproben die mittels PCR positiv auf Leptospiren getestet wurden, wiesen signifikant höhere SAA-Werte auf als negative Proben.....</i>	<i>94</i>
<i>Abb. IV-25: Verteilung der SAA-Werte in GK-Proben zum Zeitpunkt der Vitrektomie ohne und mit Glaukomentstehung post ERU.....</i>	<i>95</i>
<i>Abb. V-1: Darstellung der Abläufe die zu den Amyloid A Ablagerungen in ERU-, Tigerscheiden- und Glaukomaugen führen können.....</i>	<i>108</i>

XI. ANHANG

Tab. XI-1: Details zu den Probenpaaren aus Kammerwasser und Glaskörper des gleichen Auges

Patienten-ID	Auge	saakw	saagk	Vorstellungsgrund ▾	Anmerkung
14	OD	0,98	0,99	8	
17	OD	0,05	0,05	2	
19	OS	0,05	0,05	1	
21	OS	0,05	0,05	1	
22	OD	0,05	0,05	2	
35	OD	169,60	5,89	1	Fibrin in VAK
39	OS	6,26	1,83	7	
39	OD	2,44	2,17	2	
48	OD	4,57	3,72	1	
55	OS	7,20	5,39	8	
59	OS	0,05	0,05	5	
60	OD	3,11	1,14	3	
60	OS	6,11	0,21	3	
61	OD	0,76	5,33	1	KW und GK gleichzeitig entnommen
63	OD	10,94	1,22	1	5d zwischen KW und GK
65	OS	12,38	2,04	6	7d zwischen KW und GK
78	OD	106,83	32,89	1	KW und GK gleichzeitig entnommen
85	OD	0,05	0,05	1	
86	OD	23,47	4,42	1	KW und GK gleichzeitig entnommen
87	OS	89,96	118,07	1	
88	OD	17,34	46,04	1	3d zwischen KW und GK
89	OS	7,31	0,05	8	KW und GK gleichzeitig entnommen
90	OD	0,05	0,05	1	
103	OS	4,90	17,34	1	KW und GK gleichzeitig entnommen
104	OS	1,46	0,05	7	
105	OD	60,00	25,56	1	
106	OS	0,05	25,15	1	
108	OD	285,64	308,30	1	Fibrin in VAK, KW und GK gleichzeitig
110	OD	0,05	3,70	7	
111	OD	2,90	5,17	1	
112	OD	0,05	0,05	1	
113	OD	26,70	12,63	1	
114	OS	0,05	0,05	1	
116	OD	0,05	0,05	5	
116	OS	0,05	0,05	5	
118	OD	0,05	0,05	1	
119	OS	6,22	34,51	1	KW und GK gleichzeitig entnommen
121	OS	18,55	70,94	1	
122	OD	4,00	15,23	1	
124	OS	0,05	0,05	5	
124	OD	0,05	0,05	5	
125	OS	60,00	3,60	1	Fibrin in VAK, kw und GK gleichzeitig entnommen
126	OS	0,05	0,05	4	

XII. DANKSAGUNG

Ich möchte mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. Bettina Wollanke für die Überlassung dieses interessanten Themas und für die stets gewährte freundliche Unterstützung während der Anfertigung der Arbeit bedanken. Ein besonderer Dank auch für die schnelle Durchsicht des Manuskripts und die konstruktiven Hinweise vor Abgabe der Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Gerhards für das Bereitstellen und Überlassen der eindrucksvollen Augenbilder und für den Zugang zu den zur Augenuntersuchung benötigten Utensilien und Gerätschaften. Vielen Dank für die zahlreichen beantworteten Fachfragen und die äußerst lehrreiche Zeit die ich bisher als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Pferde verbringen durfte.

Frau Dr. Corinna Weber danke ich für den interessanten Einblick in das LABOKLIN Labor und für die stets gewährte Unterstützung bei fachlichen Fragen.

Frau Dipl.-Math. Ulrike von Hehn und Herrn Dr. Sven Reese möchte ich sehr herzlich für die kompetente und wertvolle Hilfe bei der Auswertung der statistischen Daten danken.

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Eltern und meine Schwester Janina Waldner für das akribische Korrekturlesen des Manuskriptes, sowie an Dominik Winter und Dr. Sophie Felix für die stetige moralische Unterstützung, Motivation und notwendige Ablenkung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Kolleginnen für ihre seelische Unterstützung und die Rücksichtnahme während der Abgabezeit bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner Kollegin und Freundin Christine Schinagl, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir während der Endphase mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern und Großeltern, für ihre bedingungslose Unterstützung und die Ermöglichung einer sorgenfreien Studien- und Promotionszeit.